

НАЦІОНАЛЬНИЙ ТЕХНІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ УКРАЇНИ  
«КИЇВСЬКИЙ ПОЛІТЕХНІЧНИЙ ІНСТИТУТ  
імені ІГОРЯ СІКОРСЬКОГО»  
ФАКУЛЬТЕТ БІОМЕДИЧНОЇ ІНЖЕНЕРІЇ

(повна назва інституту/факультету)

кафедра БІОМЕДИЧНОЇ КІБЕРНЕТИКИ

(повна назва кафедри)

«На правах рукопису»

УДК \_\_\_\_\_

«До захисту допущено»

Завідувач кафедри БМК

Є.А. НАстенко

(підпис)

(ініціали, прізвище)

“ ” \_\_\_\_\_ 2018р.

## Магістерська дисертація

на здобуття ступеня магістра

зі спеціальності \_\_\_\_\_ 122 «Комп'ютерні науки та інформаційні технології»

(код і назва)

на тему: \_\_\_\_\_ «Метод прогнозування перебігу раку молочної залози після  
проведеного лікування»

Виконав (-ла): студент (-ка) VI курсу, групи БС-61м

(шифр групи)

**СКОРИК ЮЛІЯ ЄВГЕНІВНА**

(прізвище, ім'я, по батькові)

(підпис)

Науковий керівник *ст. викл. каф. БМК, к.т.н., Якимчук В.С.*

(посада, науковий ступінь, вчене звання, прізвище та ініціали)

(підпис)

Консультант з розділів МД

(назва розділу)

( посада, вчене звання, науковий ступінь, прізвище, ініціали)

(підпис)

Рецензент

*доц. каф. БМІ, доц., к.т.н., Зубчук В.І.*

(посада, науковий ступінь, вчене звання, науковий ступінь, прізвище та ініціали)

(підпис)

Засвідчую, що у цій магістерській дисертації  
немає запозичень з праць інших авторів без  
відповідних посилань.

Студент (-ка) \_\_\_\_\_

(підпис)

Київ – 2018 року

**Національний технічний університет України**  
**«Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського»**

Інститут (факультет) \_\_\_\_\_ **БІОМЕДИЧНОЇ ІНЖЕНЕРІЇ** \_\_\_\_\_  
(повна назва)

Кафедра \_\_\_\_\_ **БІОМЕДИЧНОЇ КІБЕРНЕТИКИ** \_\_\_\_\_  
(повна назва)

Рівень вищої освіти – другий (магістерський) за освітньо-науковою програмою  
спеціальність 122 «Комп'ютерні науки та інформаційні технології»  
(спеціалізація) (Інформаційні технології в біології та медицині)  
(код і назва)

ЗАТВЕРДЖУЮ  
Завідувач кафедри БМК  
\_\_\_\_\_ **Є.А. Настенко** \_\_\_\_\_  
(підпис) (ініціали, прізвище)  
«\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 р.

**ЗАВДАННЯ**  
**на магістерську дисертацію студенту**

**СКОРИК ЮЛІЇ ЄВГЕНІВНІ**  
(прізвище, ім'я, по батькові)

1. Тема дисертації **Метод прогнозування перебігу раку молочної залози після проведеного лікування**

науковий керівник дисертації  
**Якимчук Вікторія Сергіївна, к.т.н., ст.. викл. кафедри БМК**  
(прізвище, ім'я, по батькові, науковий ступінь, вчене звання)

затверджені наказом по університету від « 29 » березня 2018 р. № 1041-с

2. Термін подання студентом дисертації **11-12 травня 2018 року**  
3. Об'єкт дослідження метод прогнозування перебігу раку молочної залози після проведеного лікування.

4. Предмет дослідження математичні моделі прогнозування тривалості життя, часу до початку прогресії захворювання та метастатичної прогресії.

5. Перелік завдань, які потрібно розробити. 1. Провести аналіз літературних джерел за темою МД. 2. Провести аналіз матеріалів дослідження та огляду методів дослідження. 3. Побудувати математичні моделі перебігу раку молочної залози після проведеного лікування. 4. Розробити інформаційну систему для підтримки прийняття рішення лікарем-експертом, основним функціоналом якої є прогнозування перебігу раку молочної залози за допомогою отриманих математичних моделей.

6. Орієнтовний перелік графічного (ілюстративного) матеріалу  
Гістограми, графіки, кругові діаграми, таблиці, інтерфейси користувача СППР.

7. Орієнтовний перелік публікацій      Загальна кількість запланованих статей  
для публікації – 3. Одна у фаховому виданні, одна в зарубіжному журналі та  
одна у міжнародному науковому журналі.

8. Консультанти розділів дисертації\*

Розділ	Прізвище, ініціали та посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
Магістерської дисертації			

9. Дата видачі завдання **19 березня 2018 р.**

Календарний план

№ з/п	Назва етапів виконання магістерської дисертації	Термін виконання етапів магістерської дисертації	Примітка
1	Отримати завдання на МД	19 березня 2018р.	
2	Аналіз літературних даних з теми МД	20-23 березня 2018р.	
3	Огляд матеріалів та методів дослідження, проведення статистичної обробки наявної бази даних	24-28 березня 2018р.	
4	Побудова математичних моделей	29-30 березня 2018р.	
5	Аналіз отриманих результатів, написання а публікація статей відповідно до отриманих результатів	1-8 квітня 2018 р.	
6	Проектування системи	9-10 квітня 2018р.	
7	Конструювання СППР	11-13 квітня 2018р	
8	Програмування та тестування СППР	14-20 квітня 2018р.	
9	Підготовка МД та презентації для захисту	21 – 30 квітня 2018р.	
10	Предзахист МД та допуск до захисту дисертації	3 травня 2018р.	
11	Подання МД рецензенту. Отримання рецензії.	4-7 травня 2018р.	
12	Подання в електронному вигляді МД та анотації до неї на сайт кафедри.	11-12 травня 2018р.	
13	Подання пакету документів по МД до захисту в ЕК <sup>1</sup>	11-12 травня 2018р.	
14	Захист МД в ЕК	18-19 травня 2018р.	

Студент

\_\_\_\_\_  
(підпис)

Скорик Ю.Є.

\_\_\_\_\_  
(ініціали, прізвище)

Науковий керівник дисертації

\_\_\_\_\_  
(підпис)

Якимчук В.С

\_\_\_\_\_  
(ініціали, прізвище)

\* Консультантом не може бути зазначено наукового керівника магістерської дисертації.

<sup>1</sup> не пізніше ніж за один тиждень до затвердженої дати захисту МД в ЕК

## ЗМІСТ

<b>ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ .....</b>	<b>10</b>
<b>ВСТУП.....</b>	<b>11</b>
<b>РОЗДІЛ 1. АНАЛІЗ ЗАХВОРЮВАНOSTІ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ ТА МЕТОДИ ЛІКУВАННЯ.....</b>	<b>18</b>
1.1. Епідеміологія і статистика захворюваності на РМЗ в Україні.....	18
1.2. Методи лікування хворих на рак молочної залози.....	22
1.2.1. Хірургічне втручання .....	23
1.2.2. Променева терапія .....	25
1.2.3. Гормональна терапія .....	26
1.3. Особливості індивідуального підходу в лікуванні залежно від перебігу захворювання .....	28
1.4. Аналіз існуючих інформаційних систем підтримки прийняття рішень в медицині.....	31
1.4.1. Система підтримки прийняття рішень .....	31
1.4.2. Дослідження конкурентного оточення.....	34
Висновки до розділу 1 .....	37
<b>РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ .....</b>	<b>39</b>
2.1. Матеріали дослідження .....	39
2.2. Методи дослідження.....	46
Висновки до розділу 2 .....	50
<b>РОЗДІЛ 3. МОДЕЛЮВАННЯ ПОКАЗНИКІВ ПЕРЕБІГУ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ ПІСЛЯ ПРОВЕДЕНОГО ЛІКУВАННЯ.....</b>	<b>51</b>
3.1. Побудова математичних моделей методом логістичної регресії.....	51
3.2. Побудова математичних моделей методом дискримінантного аналізу.....	59
3.3. Побудова математичних моделей методом групового урахування аргументів (МГУА).....	62
3.4. Оцінка отриманих математичних моделей .....	67

3.5. Математичне моделювання показників тривалості життя та часу до виникнення рецидиву .....	68
3.6. Алгоритм розрахунку оптимальної схеми лікування .....	76
Висновки до розділу 3 .....	79
<b>РОЗДІЛ 4. РОЗРОБКА ІНФОРМАЦІЙНОЇ СИСТЕМИ ДЛЯ ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ РМЗ ПІСЛЯ ПРОВЕДЕНОГО ЛІКУВАННЯ.....</b>	<b>81</b>
4.1. Проектування системи для прогнозування перебігу РМЗ після проведеного лікування .....	81
4.1.1. Вибір програмного середовища для розробки ІС.....	81
4.1.2. Модель життєвого циклу .....	82
4.1.3. Основні модулі інформаційної системи .....	84
4.1.4. Контекстна діаграма .....	85
4.1.5. Діаграма варіантів використання .....	86
4.1.6. Діаграма компонентів.....	87
4.1.7. Спосіб збереження даних інформаційної системи.....	89
4.2. Робота інформаційної системи підтримки прийняття рішень .....	90
Висновки до розділу 4 .....	104
<b>РОЗДІЛ 5. РОЗРОБКА СТАРТАП ПРОЕКТУ ІНФОРМАЦІЙНОЇ СИСТЕМИ ДЛЯ ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ РМЗ ПІСЛЯ ПРОВЕДЕНОГО ЛІКУВАННЯ .....</b>	<b>106</b>
5.1. Основна ідея стартап проекту.....	106
5.2. Елементи фінансового плану.....	110
<b>ВИСНОВКИ .....</b>	<b>113</b>
<b>СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ .....</b>	<b>116</b>

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ**

PMЗ	рак молочної залози
ІС	інформаційна система
БД	база даних
SPSS Statistics	«Statistical Package for the Social Sciences» (статистичний пакет для соціальних наук)
ПК	периферична кров
КМ	кістковий мозок
МГУА	метод групового урахування аргументів
GMDH Shell	пакет Group Method of Data Handling Shell
РМЕ	радикальна мастектомія - характеризується радикальним (повним) видаленням уражених тканин грудей
ФНП в КМ	фактор некрозу пухлин в кістковому мозку
ФНП в ПК	фактор некрозу пухлин в периферичній крові
ОЗЛ	органозберігаюче лікування
ЛУ	лімфатичні вузли
СППР	система підтримки прийняття рішень
ПТ	променева терапія

## ВСТУП

*Актуальність теми дослідження.* Злоякісні новоутворення є однією з найважливіших проблем сучасності. Серед жіночого населення України рак молочної залози (РМЗ) посідає одне з лідируючих місць в загальній структурі як захворюваності, так і смертності від онкології за останні 10 років.

Проблема раку молочної залози є однією з найбільш актуальних в сучасній онкології, так як це захворювання є найпоширенішим серед жіночої популяції. Рак молочної залози в структурі загальної онкологічної захворюваності слідує одразу після раку легенів і раку шлунка. Щорічно в світі близько мільйона жінок (600 тисяч в розвинених державах і 300-350 тисяч в розвиваючих державах) хворіє на рак молочної залози.

За статистикою щогодини в Україні від онкологічних захворювань молочних залоз вмирає одна жінка. Кожного року в Україні реєструється близько 16,5 тисяч випадків підступного захворювання і майже половина з них закінчується смертельно (дані на 25 жовтня 2017 р.). А головна причина такої смертності – це несвоєчасне звернення до лікаря. До того ж рак молочної залози має схильність до рецидивів, і іноді вони, на жаль, відбуваються, незважаючи на всі зусилля щодо забезпечення лікування. Після первинного лікування рецидив може статися і через кілька місяців, і навіть через декілька років.

Актуальною залишається проблема виділення факторів, що дозволяють прогнозувати перебіг пухлинного процесу і визначати тактику його лікування. В цьому аспекті широко досліджуються гістологічні параметри пухлини, які визначають ступінь злоякісності процесу (Лобода В.І., 1985) і збільшують ризик розвитку регіонарного та віддаленого метастазування.

Рак молочної залози – захворювання, що виникає під впливом комбінуючої дії великого числа факторів: генетичних (спадкових), соціально-економічних, пов'язаних з особливостями щоденного харчування, впливом екології та ін. Усі вони певним чином формують порушення гормонального балансу в організмі жінки. Діяльність молочної залози, як окремого органу, регулюють як мінімум п'ятнадцять гормонів. З огляду на дану ситуацію постає актуальним питання оптимізації лікування і індивідуального підбору терапії пацієнтів.

За останні роки онкологами запропонований ряд прогностичних факторів для оцінки перебігу раку молочної залози, таких як: активність пухлини, рецепторний статус, HER-2/neu статус, наявність внутрішньопротокового компоненту (EIC), гістологічна структура пухлини, швидкість росту пухлини та локалізація. Прогностично сприятливою є пухлина в зовнішніх квадрантах, головним чином у зв'язку з можливістю більш ранньої діагностики регіонарного метастазування і великим радикалізмом лікування. Найбільшою частотою метастазування відрізняються пухлини, що локалізуються в центрі молочної залози. Віддалені метастази раку виникають в кістках, легенях, плеврі, печені, головному мозку, яєчниках. Найбільш часто вражаються попереково-крижовий відділ хребта, кістки тазу, верхні відділи стегнової кістки, ребра, ключиця, кістки черепа.

Результати лікування та реабілітації при РМЗ, безумовно, залежать, від стадії захворювання, ступеня злоякісності пухлини, ступеня ураження лімфатичних вузлів, віку і супутньої патології та безлічі інших факторів, пов'язаних з особливостями лікування і хвороб організму. Процес лікування (як правило, радикальна мастектомія) неминуче доповнюється комплексом ускладнень, описуваних як постмастектомічний синдром, який суттєво погіршує якість життя жінок.

Удосконалення методів спеціальної терапії і використання комбінованих радикальних програм лікування дозволило добитися



поліпшення виживаності, підвищення якості життя хворих на рак молочної залози. Так виживання протягом п'яти перших років при ранніх стадіях раку молочної залози становить 80-90%. Проте, з запровадженням в клінічну практику все новітніх препаратів і методик лікування відкрило новий шлях в лікуванні пухлин молочної залози, навіть у важких випадках, не кажучи вже про профілактику цього захворювання.

Тому, на сьогоднішній день, перед лікарями-онкологами постають завдання не лише вчасної діагностики та лікування раку молочної залози, але й ефективної оцінки методів лікування цього захворювання та своєчасного виявлення метастатичної прогресії після проведеного за індивідуальною схемою лікування.

***Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.*** Результати дослідження за темою магістерської дисертації були впровадженні в роботу Київської регіональної дирекції АТ «СК «АХА Страхування».

***Мета і задачі дослідження.*** Метою магістерської дисертаційної роботи є побудова математичних моделей прогнозування перебігу раку молочної залози і розрахунок оптимальної тактики лікування захворювання.

Для досягнення вказаної мети в роботі необхідно вирішити наступні задачі:

1. Проаналізувати сучасний стан проблеми смертності від раку молочної залози та розглянути шляхи вирішення актуальної задачі клінічної онкології – спостереження за хворими на РМЗ з високим ризиком рецидиву після наданого лікування та зі схильністю до поширення метастаз. Ознайомитися з вже існуючими методами лікування раку молочної залози.

2. Провести аналіз наявних клінічних показників хворих на рак молочної залози, яким було проведено певне комбіноване лікування. Розглянути метод групового урахування аргументів, як такий, що відбирає

значимі прогностичні фактори автоматично, знижуючи вплив суб'єктивних факторів, та показує найвищу точність при моделюванні.

3. Побудувати математичні моделі для прогнозування перебігу раку молочної залози, за допомогою яких швидко і ефективно можна розрахувати оптимальний підхід лікування, щоб мінімальним використанням існуючих методів лікування досягнути максимальної тривалості життя хворої і збільшити час до настання рецидиву захворювання.

4. Розробити класифікаційні моделі, які дозволять спрогнозувати розповсюдження метастаз у інші органи хворої після проведеного лікування та обрати найбільш інформативну.

5. Розглянути системи-аналоги для прогнозування перебігу раку молочної залози у хворої та розробити інформаційну систему підтримки прийняття рішень лікарем-експертом, аналізу та прогнозування перебігу раку молочної залози після проведеного лікування, опрацювавши дані для програмної реалізації.

*Об'єктом дослідження* є метод прогнозування перебігу раку молочної залози після проведеного лікування.

*Предметом дослідження* є математичні моделі прогнозування тривалості життя, часу до початку прогресії захворювання та метастатичної прогресії.

*Методи дослідження.* Поставлені задачі вирішувалися комплексно, через проведення теоретичних та експериментальних досліджень. Експериментальні дослідження виконувалися за допомогою повнофункціональної статистичної системи IBM SPSS Statistics 17 та програмного інструменту GMDH Shell DS. Під час вирішення поставлених задач використовувався метод математичного моделювання, такий як метод групового урахування аргументів. Для реалізації майбутньої системи застосовувалось програмне середовище Microsoft Visual Studio

2017, а етап проектування проведено методом, оснований на використанні мови UML.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Наукова новизна одержаних результатів дослідження магістерської дисертації полягає в розробленому методі прогнозування перебігу раку молочної залози після проведеного лікування. Даний метод дозволяє передбачити перебіг захворювання, що в свою чергу забезпечує проведення об'єктивної оцінки ефективності рекомендованої індивідуальної схеми лікування та виступає підтримкою при прийнятті рішення лікарем-експертом щодо подальших дій.

Математичні моделі прогнозування перебігу РМЗ після проведеного лікування на основі клінічних ознак дають можливість розрахувати орієнтовні показники тривалості життя пацієнтки й часу до настання рецидиву та оцінити можливість розповсюдження метастаз у інші органи хворої з високою точністю.

Побудовані регресійні моделі прогнозування взято за основу для розрахунку оптимального підходу лікування, щоб мінімальним використанням існуючих методів лікування досягнути максимальної тривалості життя хворої і збільшити час до настання рецидиву захворювання.

Розроблені методи аналізу також стали основою при розробці інформаційної системи підтримки прийняття рішень лікарем-експертом. Відомості про те, наскільки високий ризик рецидиву раку грудей на ранній стадії, дозволяють лікарям прийняти рішення про необхідність призначення хіміотерапії або іншого додаткового лікування для зниження ймовірності рецидиву після хірургічного втручання. Система містить вдосконалені функціональні можливості щодо аналізу та прогнозування перебігу раку молочної залози після проведеного лікування.

**Практичне значення одержаних результатів.** В магістерській дисертації побудовані математичні моделі прогнозування перебігу раку

молочної залози після проведеного лікування на основі клінічних показників. Математичні моделі можуть бути використані для прогнозування ймовірності поширення метастаз у інші органи хворої, а також для розрахунку орієнтовних значень часу тривалості життя пацієнтки й часу до настання рецидиву.

Результати дослідження за темою магістерської дисертації впровадженні в роботу Київської регіональної дирекції АТ «СК «АХА Страхування» у вигляді інформаційної системи для підтримки прийняття рішень лікарем-експертом, основним функціоналом якої є прогнозування перебігу раку молочної залози після проведеного лікування з використанням побудованих математичних моделей, у зв'язку з необхідністю визначення лікарями-експертами подальших дій стосовно пацієнток після заявленого страхового випадку та проведення лікування за програмою «Медицина без меж».

**Особистий внесок здобувача.** Автором самостійно проведений аналіз літературних даних з теми магістерської дисертації, сформульовано мету та завдання дослідження. Самостійно виконано статистичний аналіз наявних клінічних даних та побудовано математичні моделі аналізу перебігу раку молочної залози після проведеного лікування. Спроектовано та розроблено інформаційну систему для підтримки прийняття рішень лікарем-експертом, основним функціоналом якої є прогнозування перебігу раку молочної залози після проведеного лікування з використанням побудованих математичних моделей. Самостійно виконано узагальнення отриманих результатів дослідження та висновків, а також підготовлені наукові статті до публікації.

**Апробація результатів дисертації.** Результати дослідження магістерської дисертації були опубліковані у Віснику університету «Україна» (№1(21), 2018 рік) в науковій статті на тему «Система оцінки ефективності комбінованого лікування у хворих на РМЗ», у Словацькому міжнародному науковому журналі (Slovak international scientific journal)

(№16, 2018 рік) на тему «Побудова математичних моделей для прогнозування перебігу раку молочної залози після проведеного лікування» та представлені у матеріалах наукової конференції в рамках Міжнародного наукового журналу «Інтернаука» на тему «Створення інформаційної системи для прогнозування перебігу раку молочної залози після проведеного лікування».

**Публікації.** Результати отримані під час виконання магістерської дисертації були висвітлені у трьох наукових статтях, одна з яких у фаховому виданні, одна в зарубіжному журналі та одна опублікована в матеріалах наукової конференції.

**Структура дисертації.** Магістерська дисертація побудована за класичним типом та викладена на 122 сторінках машинописного тексту. Складається з вступу, 5 розділів, висновків, списку використаних літературних джерел, який містить 48 найменувань, 31– на кирилиці, 17 – на латиниці. У роботі представлено 52 рисунки і 24 таблиці.

## РОЗДІЛ 1

### АНАЛІЗ ЗАХВОРЮВАНOSTІ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ ТА МЕТОДИ ЛІКУВАННЯ

#### 1.1. Епідеміологія і статистика захворюваності на РМЗ в Україні

Епідеміологічні дослідження дозволяють виявляти зв'язки між впливом канцерогенних факторів та онкологічним ризиком в досліджуваних регіонах, що характеризуються певними специфічними умовами життя, прогнозувати і розробляти цільові програми з профілактики захворюваності.

Рак молочної залози (РМЗ) є найбільш поширеним онкологічним захворюванням серед жінок у багатьох країнах [1, 2]. За даними Всесвітньої Організацією Охорони Здоров'я (ВООЗ), у світі щороку реєструється 1,1 млн. нових випадків захворювання. Щорічно від РМЗ гинуть більш 411 тисяч жінок. Найбільш високі показники захворюваності зафіксовані в США, Канаді, Франції, Ізраїлі, Швейцарії, країнах Прибалтики, найнижчі – в Японії, середньоазіатських і африканських країнах [3]. За даними Американського національного онкологічного реєстру (NCCN), кожна 28-ма жінка США вмирає від раку молочної залози, а кожна 8-ма потрапляє в групу ризику. Смертність від РМЗ за останні 10 років зросла більш ніж у 2,5 рази і посіла перше місце по частоті у жінок.

Одним з найбільш розповсюджених онкологічних захворювань в Україні серед жіночого населення являється рак молочної залози. Переглядаючи останні десять років (1962-2004 рр.) загальний рівень хворих на рак молочної залози в Україні збільшився в три рази, а саме з 17,6 до 58,9 осіб на 100 тис. населення.

На превеликий жаль, за останні роки рівень ураження раком молочної залози в нашій країні не зменшується.

Одним із факторів, що впливає на показник захворюваності на РМЗ серед жіночого населення України є значне збільшення питомої ваги осіб похилого віку, проте всупереч цьому чітко промальовується стабільність в поширенні хвороби серед жінок віком від 30-54 роки та 55-74 роки.

Беручи до уваги аналіз розповсюдження раку молочної залози в міських та сільських регіонах, можна чітко стверджувати, що захворюваність в індустріальних агломераціях набагато вища, ніж у невеликих містечках та селах. Так, наприклад, якщо розглянути останнє десятиріччя (1969-1972 рр., 2002-2007 рр.), то спостерігається чітка тенденція перевищення показників захворюваності серед міського населення над сільським. Розглядаючи спектр розповсюдженості злоякісних пухлин серед населення міської місцевості, відслідковується тенденція, при якій основними новоутвореннями являється: рак молочної залози, рак яєчників та тіла матки, за виключенням раку шийки матки, який більш розповсюджений серед сільського населення.

Отже, серед жіночого населення, найбільша кількість хворих на злоякісні новоутворення саме на РМЗ (рис. 1.1) [4].

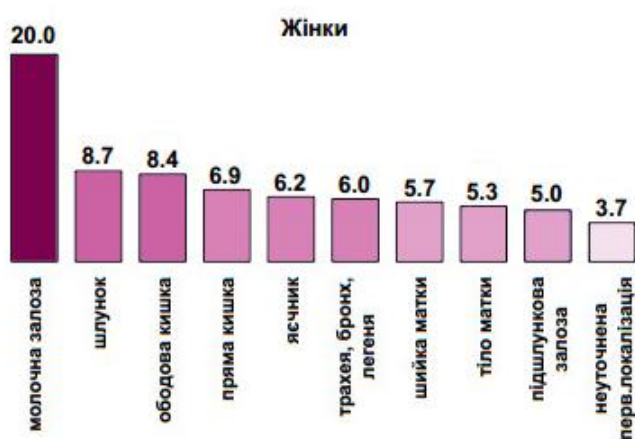


Рисунок 1.1. Питома вага основних форм злоякісних новоутворень у структурі захворюваності жіночого населення України, %.

Тривожним є факт, що співвідношення між захворюваністю та смертністю жінок в Україні є значно плачевнішим, ніж у інших країнах

світу, які займають передові позиції у розвитку (рис. 1.2). Це диктує необхідність посилення усіх ланок протипухлинної боротьби, починаючи з профілактичних і діагностичних заходів і закінчуючи підвищенням ефективності лікування. Невтішна статистика зумовлює доцільність проведення глибокого аналізу не тільки молекулярно-біологічних механізмів ініціації та перебігу пухлинної хвороби, але й факторів, які впливають на епідеміологічну ситуацію стосовно РМЗ в екологічно небезпечних регіонах України [5].

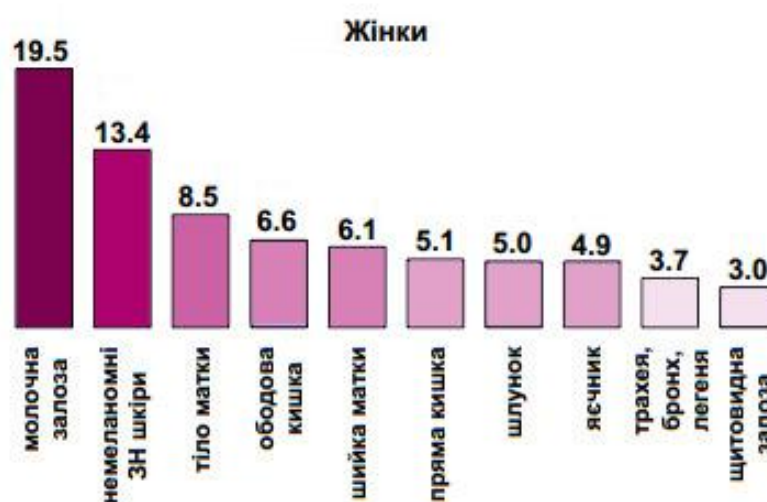


Рисунок 1.2. Питома вага основних десяти форм злоякісних новоутворень в структурі смертності жіночого населення України, % (дані 2012 р.).

Спостерігається нерівномірність щодо захворюваності (показник захворюваності на 100 тис. населення). Беручи до уваги середні показники захворюваності на рак молочної залози станом на 2012 рік, кількість нових зафіксованих випадків становить 72,5 на 100 тисяч населення. Серед регіонів, що найбільш схильні до виникнення даної хвороби можна назвати наступні: Київ – 86,2 випадки, Запорізька область – 89,5, Дніпропетровська область – 83,4, Миколаївська область – 83,1 та Харківська – 80,3 нових випадки. А найменш схильними до захворювання являються західні



регіони, такі як: Закарпатська – 49,1, Волинська – 48,3, Тернопільська – 47,4 та Чернівецька – 47,2 випадки.

На рис. 1.3 зображена мапа України, де чітко відображено поширення раку молочної залози в залежності від територіального розподілу України [6].

На розвиток РМЗ впливають численні фактори: стан репродуктивної системи, генетичні, конституціональні, аліментарні, соціально-економічні, патологічні процеси, пов'язані з порушенням функції гіпоталамо-гіпофізно яєчникової системи, супровідні захворювання. До останніх можуть належати захворювання щитовидної залози, раннє ожиріння з появою менструації до 12 років, доброякісні гіперпластичні процеси молочних залоз й ін. [7].

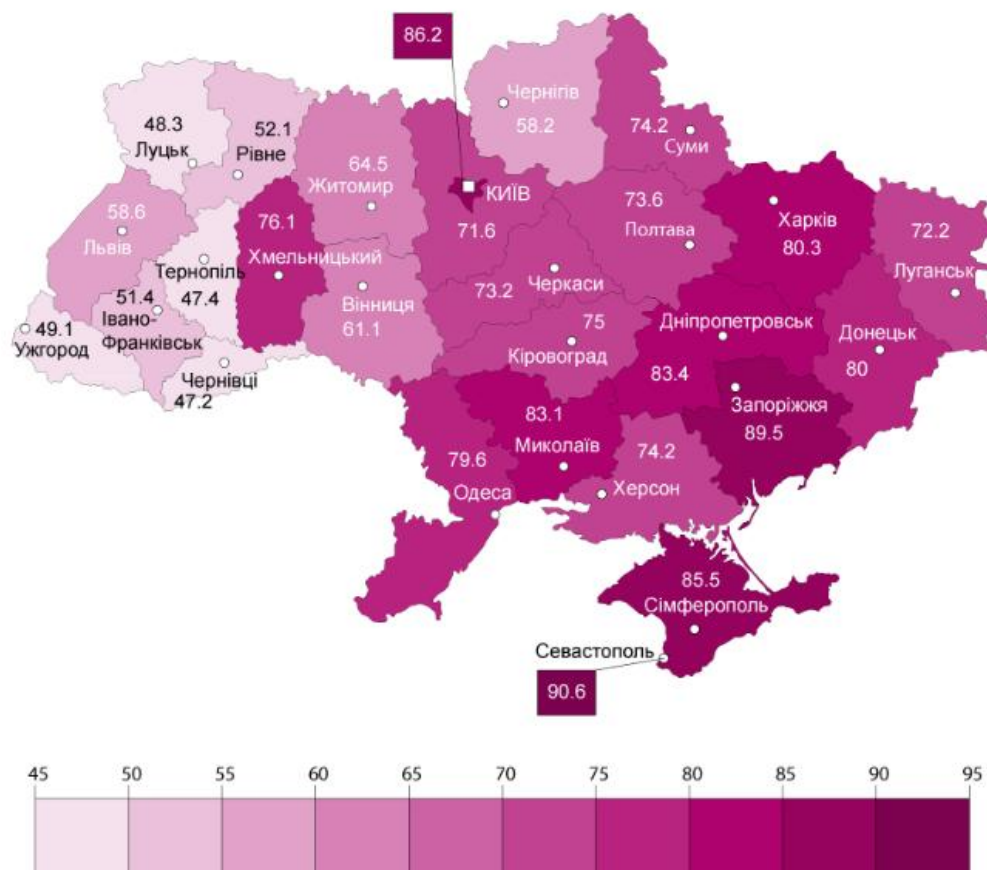


Рисунок. 1.3. Захворюваність на рак молочної залози в регіонах України.

Держава втрачає велику кількість населення працездатного віку через високу смертність та непридатність до праці у зв'язку з виникненням у жінок раку молочної залози. Зважаючи на це, своєчасна ідентифікація даної хвороби є ключовим критерієм у її подоланні.

Для успішного лікування раку молочної залози вкрай важливо створити потужну інструментальну базу для діагностування даного захворювання на початкових стадіях та розповсюдження серед державних інститутів ідеї глобального розуміння по введенню сучасних і надійних профілактичних методик, а також в імплементації інформаційних алгоритмів, які підвищують загальне усвідомлення наявної проблеми і забезпечать правильний вектор у вихованні мотиваційних аспектів до здорового способу життя серед усього населення України [8].

## **1.2. Методи лікування хворих на рак молочної залози**

В останні роки, завдяки комплексному підходу, результати лікування раку молочної залози значно покращилися [9]. Сучасний етап в лікуванні РМЗ можна охарактеризувати відмовою від загальноприйнятої протягом довгого часу агресивної хірургічної тактики і широким застосуванням органозберігаючого лікування (ОЗЛ) [10]. Це обумовлено декількома причинами, в числі яких необхідно відзначити своєчасне звернення уваги на захворювання ще на початкових формах РМЗ і як наслідок покращення виживання, а також підвищення вимог пацієнток і лікарів до естетичних результатів лікування РМЗ. Важливу роль в цьому процесі зіграло також створення ефективної комбінації оперативного втручання з променевим і хіміогормональним впливом.

При виявленні раку молочної залози та наданні якісного лікування ще на ранніх стадіях, кожна жінка має широкий вибір схем лікування та дійсну можливість повністю одужати. Тому важливо виявити рак молочної залози як можна раніше.

Лікування залежить від розміру і місцезнаходження пухлини в молочній залозі, результатів лабораторних аналізів ракових клітин, стадії (або поширеності) захворювання, його патогенетичної форми та наявності супутніх захворювань. Пацієнтці можуть бути призначені додаткові аналізи, щоб визначити наскільки поширився рак.

### **1.2.1. Хірургічне втручання**

На сьогодні вже зрозуміло, що особливості клітинних характеристик пухлини в значній мірі визначають прогноз і віддалену виживаність. З іншого боку, повноцінне трактування пухлинного фенотипу дозволяє максимально індивідуалізувати лікувальну тактику.

Більшість фундаментальних робіт останніх десятиліть переконливо показують, що максимально позитивний ефект дає комбінований або комплексний варіант терапії. Даний факт, безумовно, не міг не вплинути на застосування ідеології хірургічних підходів в лікуванні раку цієї локалізації.

У 1891-1894 рр. W. Halsted і W. Meyer представили результати запропонованого ними хірургічного втручання, що включало видалення молочної залози разом з грудними м'язами і лімфатичних вузлами (ЛУ) 3 рівнів. Так виникла, а потім сформувалася класична операція по Холстеду-Мейеру, яка протягом більше 100 років залишалася основною в хірургічному лікуванні хворих на РМЗ більшості стадій [11, 12].

У 1898 р. D. Patey і W. Dyson запропонували свою методику радикальної операції, яка передбачала збереження великого грудного м'яза з перетином і видаленням малого грудного м'яза в єдиному блоці. При вивченні віддалених результатів було встановлено, що вони виявилися ідентичними і порівнянними з операцією Холстеда. Перевагами цієї модифікації вважають краще загоєння рани, незначне число післяопераційних ускладнень і кращі косметичні, а також функціональні результати [11-14].

Наступним етапом у розвитку модифікованих операцій було видалення ЛУ I-II рівня в єдиному блоці з молочною залозою зі збереженням грудних м'язів (обох), запропоноване J. Madden (1965). Саме цей тип хірургічного втручання став прообразом сучасної операції зі збереженням обох грудних м'язів. Починаючи з 90-х років, модифікований варіант радикальної мастектомії зі збереженням великої і малої грудних м'язів є стандартом оперативних посібників при всіх стадіях РМЗ [13, 14].

Ще однією важливою подією в історії хірургічного лікування РМЗ слід вважати появу в 70-80-ті роки минулого століття так званої органозберігаючої операції, яку спочатку виконували в обсязі квадрантектомії з лімфодисекцією ЛУ I-III рівнів і подальшим проведенням променевої терапії (ПТ) [15-17]. Привабливість методики полягала в тому, що зберігалася частина молочної залози без шкоди для радикалізму, але з незрівнянно більш високим косметичним результатом. Нюансом такої лікувальної тактики було обов'язкове опромінення залишеної частини органу з метою максимального контролю локального рецидивування (рис.1.4).

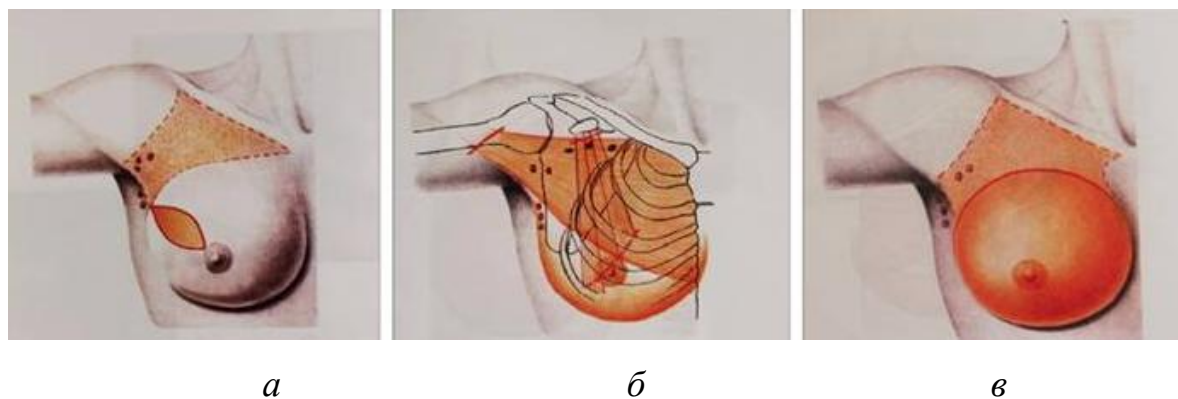


Рисунок. 1.4. Види хірургічного втручання при РМЗ: а – радикальна секторальна резекція молочної залози з лімфодисекцією; б – радикальна мастектомія за Холстедом-Майером; в – операція Маддена.

Важко обмежити вплив лікування РМЗ так, щоб тільки ракові клітини були видалені або знищені. Оскільки, під час лікування також

можуть бути пошкоджені нормальні клітини чи тканини, часто виникають неприємні для жінки побічні ефекти.

При видаленні молочної залози центр маси тіла зміщується і створюється дисбаланс, особливо якщо у жінки велика молочна залоза. Цей дисбаланс призводить до дискомфорту в області спини і шиї. Крім того, шкіра в області молочної залози може бути натягнута, а м'язи руки і плечі - напружені. Після мастектомії деякі жінки зовсім втрачають силу даних м'язів, проте для більшості жінок обмеження рухливості і м'язова слабкість носять тимчасовий характер. Так як, під час хірургічної операції випадково можуть пошкоджуватися або перерізатися нервові закінчення, у жінки може виникати відчуття оніміння та легкий свербіж в молочній залозі, плечі, пахвовій западині або руці.

### 1.2.2. Променева терапія

Виходячи із стратегічних завдань надання допомоги онкологічним хворим, променева терапія може бути використана: як окремий метод лікування; в комбінації з хірургічним втручанням; у поєднанні з хіміо-гормонотерапією.

При радіаційній (променевій) терапії для руйнування ракових клітин і зупинки їх росту використовується високодозова енергія (рис.1.5).

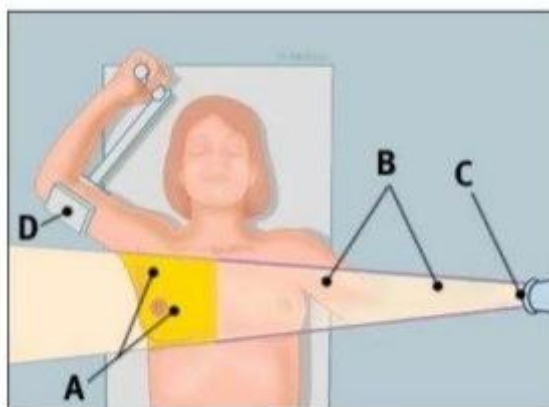


Рисунок. 1.5. Етапи променевої терапії при РМЗ: А – область молочної залози, яка опромінюється; В – рентгенівські промені; С – джерело опромінення (променева трубка); D – підлокітник-фіксатор.

Променева терапія, як основний або самостійний метод застосовується у випадках:

- Коли вона є кращою або в косметичному, або в функціональному відношенні, а віддалені результати її однакові порівняно з застосуванням інших методів лікування онкологічних хворих.
- Коли вона може бути єдиною можливим засобом допомоги неоперабельним хворим на злоякісні новоутворення.
- У разі відмови від оперативного лікування.

Пацієнти приходять в лікарню щодня для проходження зовнішнього опромінення або іноді госпіталізуються і знаходяться в лікарні до кінця лікування. Коли ця терапія слідує за щадним операційним втручанням, лікування проводиться 5 днів в тиждень протягом п'яти-шести тижнів. В кінці цього періоду на ділянку виникнення пухлини дається підвищена доза радіації. Є й інші доступні варіанти променевої терапії, які підбираються індивідуально [18].

До побічного ефекту даного методу лікування можна віднести те, що під час радіаційної терапії шкіра на місці лікування червоніє, стає більш чутливою або проявляється сухість. Вплив радіаційної терапії на шкіру носить тимчасовий характер. Шкірний покрив повністю заживе після закінчення лікування. Після проведення радіаційної терапії, пролікована молочна залоза може стати твердіше. Вона також може або збільшитися (за рахунок накопичення рідини), або зменшитися (за рахунок зміни тканин) в розмірі.

### **1.2.3. Гормональна терапія**

Гормонотерапія використовується в клінічній практиці для того, щоб не надавати злоякісним клітинам тих гормонів, які потрібні їм для поширення, або щоб навпаки давати ті, які пригнічують ріст ракових клітин [19]. Цей вид лікування може включати в себе застосування таких препаратів, які можуть вплинути на гормональний баланс організму. Практикується хірургічне видалення яєчників, які виробляють гормони,

подібне втручання називається оваріектомією. Також гормонотерапія є системним лікуванням, оскільки, вона впливає на ракові клітини в організмі в цілому.

У 1962 р Е. Jensen і Н. Jacobson синтезували радіоактивний естрадіол. З його допомогою вперше вдалося допустити існування рецепторів естрогену в тканинах-мішенях і пізніше використовувати у визначенні їх рівня для прогнозування гормоночутливості. Це відкриття мало найважливіше значення для розвитку гормонотерапії, в тому числі і РМЗ, в наступні десятиліття.



Рисунок. 1.6. Алгоритм лікування гормонопозитивного поширеного

РМЗ: \* – довгий безрецидивний період, невелика маса пухлини;

\*\* – короткий безрецидивний період, поширене ураження внутрішніх органів.

В даний час гормонотерапія є одним з основних компонентів комплексного або комбінованого лікування всіх стадій РМЗ. Достатньо висока ефективність гормонотерапії при РМЗ дозволяє віднести ці пухлини до гормонозалежних (рис. 1.6). Однак, тільки у 32-40% хворих за допомогою цього методу можна домогтися лікувального ефекту. При цьому в якості першої лінії лікування в більшості випадків один вид

гормонотерапії за частотою об'єктивного лікувального ефекту не має переваг перед іншими [20; 21].

Гормональна терапія також викликає ряд побічних дій. Вони, здебільшого, залежать від конкретного препарату і виду лікування, а також носять індивідуальний характер. Для гормонального лікування найчастіше використовується тамоксифен. Цей препарат блокує використання естрогену організмом, але не припиняє його вироблення. Тамоксифен може викликати припливи, виділення з піхви, подразнення, нерегулярний менструальний цикл, але не викликає менопаузи або безпліддя.

### **1.3. Особливості індивідуального підходу в лікуванні залежно від перебігу захворювання**

Складнощі, з якими зустрічаються онкологи при плануванні лікування хворих на РМЗ, багато в чому пов'язані з надзвичайним різноманіттям клінічних варіантів хвороби, що ускладнює встановлення індивідуального прогнозу і вибір методу терапії [22].

З розвитком методів молекулярної біології принципово змінився підхід до терапії пацієнтів з раком молочної залози [23]. РМЗ є досить великою неоднорідною групою пухлин, які демонструють широку клінічну, морфологічну і молекулярно-генетичну різноманітність [24]. Спроби класифікувати РМЗ по клінічним ознакам виявилися невдалими, оскільки, клінічні форми захворювання, включаючи стадію TNM, не завжди корелюють з віддаленими результатами лікування [25].

У 1982 р. Moll вперше запропонував розділяти усі карциноми молочної залози на «Люмінальні» і «Базальні», в залежності від рівня експресії того чи іншого цитокератину. У 1987 р. Dairkee зазначив швидкі рецидиви у хворих з базальною карциномою, а Malzahn в 1998 р. звернув увагу на той факт, що базальні карциноми естроген-негативні, мають низьку диференціацію та поганий прогноз [26]. Сучасна гістопатологічна



класифікація (ВООЗ, 2003) розрізняє два основних підтипу РМЗ - протоковий рак і дольковий рак [27].

Таким чином, рак молочної залози є надзвичайно гетерогенним захворюванням з 20 гістологічними типами, 8 молекулярно-генетичними, 6 генними підтипами, які характеризуються специфічними молекулярними і/або біохімічними властивостями, різним клінічним плином і різним результатом [28]. Залишається відкритим питання про причини внутрішньопухлинної гетерогенності, невідомі механізми формування різних типів морфологічних структур, відсутні повні дані про їх молекулярно-генетичну природу. Проте використання трудомістких і дорогих методик генетичного аналізу в рамках повсякденної клінічної практики не завжди можна реалізувати.

У 2000 р. Пероу і співавтори використовували мікрочіпи, щоб отримати індивідуально виділені експресійні профілі пухлин, що дозволило розділити все карциноми на декілька молекулярних підтипів: дві групи з позитивним статусом естрогенових рецепторів (ER), що відносяться до люмінального підтипу А і В; групу, в яких надлишкова експресія рецепторів HER2; групу, в якій експресія генів молочної залози залишається в нормі, і базальні пухлини [29]. Отже, генна класифікація РМЗ замінена на клініко-патологічну класифікацію, основою якої є імуногістохімічне визначення основних рецепторів пухлинних клітин - ER, PR, HER2 і Ki-67. З'являються все більш переконливі клінічні дані, засновані на великих статистичних вибірках, що підтверджують доцільність урахування молекулярних підтипів РМЗ при визначенні варіантів його системного лікування [30].

Відомі клініко-патологічні маркери прогнозу РМЗ. До таких належать розміри первинної пухлини (категорія T), лімфатична і судинна інвазія, ступінь диференціації злоякісних клітин, а також наявність метастазів у регіонарних пахвових лімфатичних вузлах (категорія N) і наявність мікрометастазів у кістковому мозку [31].

Виявлення дисемінованих пухлин в кістковому мозку (КМ) на етапі первинної діагностики захворювання є чутливим прогностичним клініко-морфологічним маркером. Наявність ДПК в кістковому мозку виявляють у 30% хворих операбельним раннім клінічним раком молочної залози. Знайдені такі клітини в кістковому мозку є незалежним прогностичним фактором гіршого виживання, маркером більш високого ризику виникнення повернення хвороби і смертності.

Альтернативним методом оцінки прогнозу захворювання і ефективності терапії є імуногістохімічні онкомаркери. Імуногістохімічні тканинні онкомаркери ділять на прогностичні (оцінюють ризик рецидиву або смерті) і передбачувальні (передбачають ефективність методів лікування) [32].

Прогностичні онкомаркери базуються на біології пухлини, корелюють з тривалістю життя хворих незалежно від виду проведеного лікування, поділяють хворих за ступенями ризику рецидиву або смерті. У свою чергу, передбачувальні маркери відображають взаємозв'язки між біологією пухлини і терапією, а також, безпосередньо, розподіляють за чутливістю до різних видів лікування. Наприклад, HER/2 рецептор свідчить про поганий прогноз і одночасно про чутливість до методу гормонотерапії [33]. Гіперекспресія Her-2 в пухлинній клітині є результатом генної ампліфікації, яка спостерігається у 15-25% пацієнток, хворих на РМЗ. Гіперекспресія Her-2 призводить до поширення метастаз і асоціюється з агресивним перебігом захворювання [34].

Інтелектуальні біомаркери дозволяють прогнозувати клінічний ефект, тривалість безрецидивного періоду і загальну виживаність в залежності від проведеної терапії. Деякі біомаркери можуть передбачати токсичність різних видів планованого лікарського лікування [32].

#### **1.4. Аналіз існуючих інформаційних систем підтримки прийняття рішень в медицині**

На сучасному етапі розвитку медицини інформаційні навантаження досягають меж людських можливостей. Виникає дилема: або доводиться жертвувати повнотою аналізу інформації, або необхідно ширше використовувати різні методи комп'ютерної підтримки прийняття рішень. Медичні експертні системи дозволяють лікарю не тільки перевірити власні діагностичні припущення, але і звернутися до комп'ютера за консультацією в важких діагностичних випадках [35].

Інтелектуальні інформаційні системи підтримки наукових досліджень застосовуються для прийняття рішень за допомогою оцінки яким-небудь суб'єктом (фахівцем-експертом або іншою системою) дії, ситуації або поведінки на підставі сукупності різних критеріїв, які розглядаються одночасно в інформаційному середовищі. Іншими словами, це інтелектуальна комп'ютерна програма, яка може проводити аналіз, консультувати, ставити діагноз, прогнозувати процес лікування і його результат. Вона може вибрати правильне рішення серед безлічі виборів, спираючись не лише на власному досвіді і припущеннях, а й на використанні технічних можливостей і розроблених алгоритмів [36 - 39].

##### **1.4.1. Система підтримки прийняття рішень**

Створення подібного роду систем є трудомістким і складним завданням. При проектуванні СППР необхідно спочатку закласти архітектурні принципи, які в майбутньому забезпечать можливість розширення і зміни системи, але не в цілому, а лише деяких її модулів, а також дадуть можливість простоти використання системи [40]. Для забезпечення необхідних якостей, в даний час, широко використовується проектування із застосуванням модульно-блокової технології, де окремі модулі не залежать одне від одного і легко можуть бути замінені або модифіковані.

На рис. 1.7 представлена структурна схема розробленої СППР.

Дану систему можна умовно розбити на дві частини: автоматизоване робоче місце (АРМ) лікаря-експерта (робота з пацієнтом) і підсистема підтримки прийняття рішень (ПППР) (постобробка даних) [41].

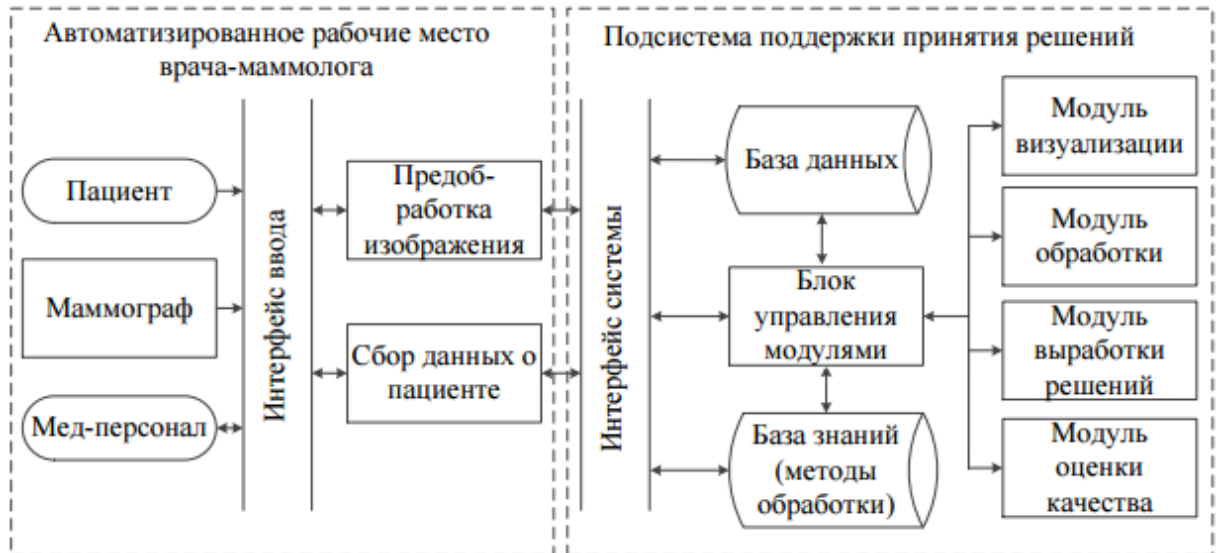


Рисунок 1.7. Структурна схема системи підтримки прийняття рішень для лікаря-маммолога (онколога).

АРМ лікаря-маммолога (онколога) служить для взаємодії лікаря і пацієнта. Проведення маммографічного обстеження можна умовно розбити на наступні етапи: первинний опитування, отримання рентгенівських знімків грудей (мамограми) і заповнення отриманих даних. Інтерфейс введення служить для зв'язку між апаратною частиною (мамографом) і програмною частиною АРМ. Даний інтерфейс має графічний дизайн, який представляє вихідну інформацію в зручному для лікаря-маммолога (онколога) вигляді. Модуль попередньої обробки зображень використовується для представлення рентгенівських знімків в заданому форматі, зручному для зберігання в БД. Модуль збору даних про пацієнта формує запис (особисті дані та анамнез пацієнта) у відповідному вигляді для занесення в базу даних.

Зв'язок АРМ і ПППР здійснюється через інтерфейс системи. ПППР містить наступні частини: блок керування модулями, модуль обробки,

модуль візуалізації, модуль оцінки якості, модуль вироблення рішень, БД і база знань. Розглянемо більш детально кожен з модулів.

Блок управління модулями призначений для взаємодії між різними модулями системи і цілісної роботи СППР. Даний модуль може розширюватися набором функцій, необхідних лікарю для роботи, і при цьому легко дозволяє змінити і розширити функціонал СППР за рахунок модифікації існуючих або додавання нових модулів, що не спричинить за собою зміну архітектури СППР в цілому [42].

Модуль обробки отримує вихідні зображення з БД і здійснює їх обробку функціями з бази знань. В даному модулі використовуються розроблені раніше авторами методи і алгоритми, застосування яких дає можливість візуалізувати патології на маммограмах. Оброблені зображення передаються в модуль візуалізації.

Модуль візуалізації використовується для відображення зображень, які можуть бути представлені в оригінальному вигляді або після маніпуляцій над вихідними зображеннями в модулі обробки.

Модуль оцінки якості використовується для експертної оцінки якості візуалізації патологічних структур, а також якості класифікації виділених зон інтересу на маммограмах.

Модуль вироблення рішень призначений для формування діагностичних рішень на підставі анамнезу і результатів обробки мамограм (виділення і класифікація зон інтересу, а також розрахунок статистичних та діагностичних показників).

У базі даних зберігаються основні дані про пацієнта: дата дослідження, П.І.Б., особисті дані пацієнта, вік, анамнез і рентгенівські знімки. Кількість знімків може варіюватися від чотирьох до шести штук (знімки грудей в двох проекціях - косою і прямої, а також при необхідності додаткові знімки) [43]. Лікарю необхідно знати динаміку розвитку захворювання, тому в БД також зберігаються історії хвороб пацієнтів.

База знань - це спеціалізована БД, яка має структуровану систему. Кожна структура являє собою набір функцій для вирішення специфічного завдання. Можливість доступу до даних функцій може бути і з інших модулів.

#### **1.4.2. Дослідження конкурентного оточення**

Сьогодні існує величезна кількість медичних інформаційних систем, тільки їх перелік сягає десятків. Тільки за останні кілька років, спостерігається стрімке зростання кількості автоматизованих систем на ринку — від комп'ютерів до пристроїв, які завжди можуть бути під рукою. Медичні співробітники намагаються ставати мобільними. Згідно зі звітом Research2Guidance, 80% лікарів використовують смартфони і медичні програми. Медичні фахівці використовують автоматизовані системи для надання професійних медичних та реабілітаційних послуг.

Якщо розглянути ринок інформаційних технологій в Україні, то можна зробити висновок, що він доволі насичений. Існує велика кількість компаній з виробництва інформаційних систем, але більшість цих постачальників — дуже малі компанії. Окрім цього, незважаючи на наявність кваліфікованих програмних рішень, в Україні практично відсутній досвід повного переходу на електронний принцип зберігання і оброблення інформації в лікувальному закладі. У теперішніх умовах є можливим використання локальних проектів з інформатизації медицини, а для більш глобального застосування необхідним є дотримання єдиних вимог, які ґрунтуються на застосуванні світових стандартів збору, збереження, обробки та обміну електронного варіанту медичної інформації.

#### **Тест OncotypeDX**

За допомогою тесту Oncotype DX можна зібрати і обробити дані про експресії і за спеціальними формулами розрахувати ризик появи рецидиву (рис.1.8 та рис.1.9). За результатами даного тесту фахівець може оцінити шанс на появу рецидиву кількісно (в процентному відношенні). Крім того,

можна призначити індивідуальну програму лікування, щоб максимально знизити ймовірність рецидиву. Цей тест - єдиний серед усіх, який на сьогодні дозволяє індивідуально оцінити і кількісно виразити ймовірність рецидиву. Результат тесту виражається згідно зі спеціальною шкалою: від 0 до 100. Термін, протягом якого можна прогнозувати шанс рецидиву, становить до десяти років.



Рисунок 1.8. Інтерфейс тесту Oncotype DX.

Плюси Oncotype DX: лікуючий лікар отримує можливість краще зрозуміти специфіку пухлини у пацієнтки і призначати оптимальний курс лікування з урахуванням персональних особливостей. Лікарю більше нема потреби орієнтуватися на загальні шаблонні рішення - можна вибирати безпомилковий варіант, який забезпечить найкращий результат.

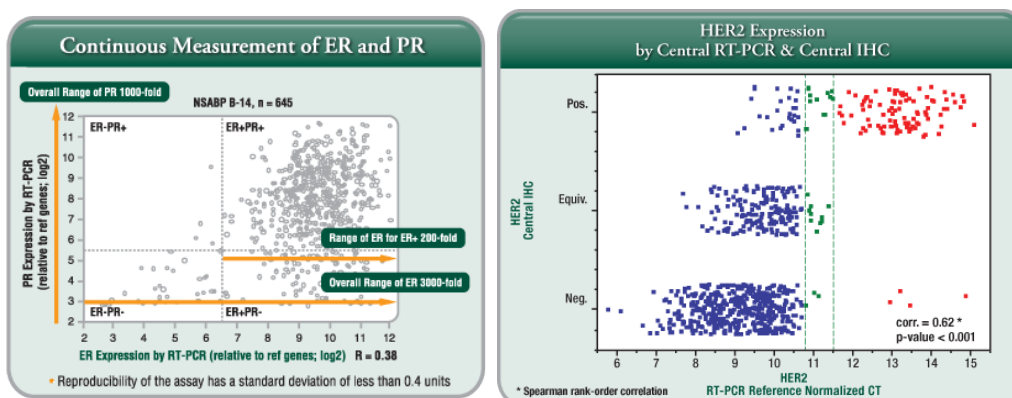


Рисунок 1.9. Результат прогнозування рецидиву РМЗ за Oncotype DX.

### Тест MammaPrint

Тест MammaPrint дозволяє оцінити ймовірність рецидиву або поширення віддалених метастазів у пацієнтки з раком молочної залози (РМЗ) протягом 10 років після видалення первинної пухлини (рис.1.10 та

рис.1.11). В основі тесту Mammaprint лежить вимір експресії 70 генів, асоційованих з розвитком РМЗ. Дані по експресії цих генів в пухлині дають можливість визначити прогноз рецидиву РМЗ: високий ризик рецидиву означає, що ймовірність повторного розвитку пухлини складає 29%; низький ризик означає, що така ймовірність дорівнює 10%.



Рисунок 1.10. Інтерфейс тесту Mammaprint.

Тест Mammaprint може бути рекомендований пацієнткам з РМЗ в разі, якщо виконуються наступні умови: 1 або 2 стадія РМЗ; інвазивна карцинома; розмір пухлини не більше 5 см; відсутнє ураження лімфовузлів; будь-який статус експресії естрогенового рецептора в пухлини: ER+ або ER-; будь-який статус ампліфікації гена, що кодує рецептор епідермального фактора росту ERBB2 (HER2 / Neu): HER2 + або HER2-; будь-який вік пацієнтки. Перевагою тесту MammaPrint є те, що він дозволить в два рази скоротити частоту призначення хіміотерапії при раку молочної залози.

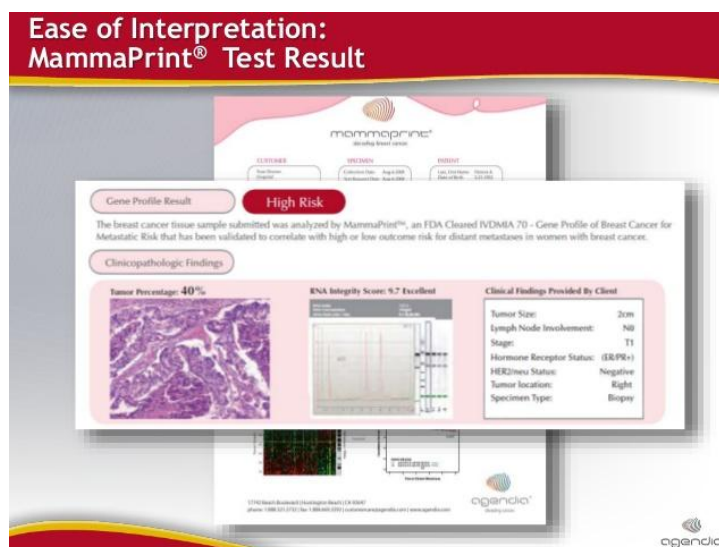


Рисунок 1.11. Результат прогнозування тесту Mammaprint.



На жаль, впровадження сучасних методів діагностики та синтез нових препаратів суттєво не вплинули на кількість пацієток з уперше виявленими давніми формами на цю патологію. Тому перед лікарями-експертами постають завдання не тільки первинної й уточнюючої діагностики та лікування раку молочної залози, але й оцінки ефективності різних методів лікування цієї патології, своєчасного виявлення рецидивів та метастазування після проведеного лікування.

### **Висновки до розділу 1**

Загальна частота рецидивування і смертність продовжує залишатися на високому рівні протягом 10 років, причому значний відсоток випадків відбувається в перші 5 років після лікування. Виявлено, що основною причиною смерті пацієток з раком молочної залози є прогресування пухлинного процесу. Тому питання прогнозування та попередження рецидиву посідає вагомe місце для виживаності жінок. Досягнення молекулярної онкології привели до зміни загальноприйнятої парадигми протипухлинної терапії на користь проведення персоналізованої терапії раку. Дана парадигма заснована на проведенні молекулярного профілювання пухлини, виявленні предиктивних онкомаркерів, вивчених в тканинах індивідуальної первинної пухлини і її найбільш значущих клінічних метастазах.

Таким чином, лікування раку молочної залози постійно вдосконалюється, триває пошук схем комплексних методів лікування. Вивчення етіопатогенеза РМЗ і застосування комплексних методів лікування дозволяє направити пошуки шляхом зменшення обсягів хірургічних втручань та виконання модифікованих, функціонально-щадних і економних операцій.

До найбільш актуальних завдань в області медицини слід віднести розробку і створення інформаційних систем прогнозування. За допомогою

інформаційних систем представляється можливим здійснювати безперервний процес визначення найкращих рішень, що забезпечують їх вибір, індивідуальний підхід та координацію дій. Тому впровадження інформаційних технологій в практику медичних закладів є невід'ємною частиною реформування системи охорони здоров'я.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1. Матеріали дослідження

За основу дослідження було взято дані аналізу історії захворюваності жінок на рак молочної залози, комплексного обстеження, хірургічного, променевого та гормонального лікування. База даних містить інформацію про 99 пацієток, хворих на РМЗ, яким було проведено лікування на базі Рівненського обласного онкологічного диспансеру протягом 2008-2013 рр. Всі хворі, які піддавалися комплексному клініко-лабораторному обстеженню були попередньо проінформовані та надали згоду на використання клінічного матеріалу в дослідницьких цілях.

Пацієнтки були розділені на групи: без прогресування захворювання до закінчення терміну спостереження і з розвиненим прогресуванням РМЗ, з характерною метастатичною прогресією або з її відсутністю. Також надавалося значення даним анамнезу, де зверталася увага на стадію виявлення пухлини, менструальний статус пацієнтки, гістологічну структуру пухлини та на показники у кістковому мозку й у крові жінок.

Характеристика хворих представлена у табл. 2.1.

Таблиця 2.1

#### Характеристика хворих на рак молочної залози

Параметр	Число хворих	
	абс. число, n	число у %
Поширеність пухлини:		
T <sub>0</sub>	0	0,0
T <sub>1</sub>	6	6,1
T <sub>2</sub>	93	93,9
Статус лімфовузлів:		
N <sub>0</sub>	44	44,5
N <sub>1</sub>	52	52,5
N <sub>2</sub>	3	3,0

Продовж. табл.2.1

Наявність віддалених метастаз:		
M <sub>0</sub>	99	100,0
M <sub>1</sub>	0	0,0
Стадія ВООЗ:		
I	9	9,1
IIA	52	52,5
IIB	35	35,4
IIIA	3	3,0
Стан менструальної функції:		
Пременопауза	84	84,8
Менопауза	15	15,2
Морфологічна характеристика пухлини:		
Інфільтруюча протокова	60	60,6
Інфільтруюча долькова	27	27,3
Тубулярна	6	6,1
Медулярна	6	6,0
Молекулярно-біологічний підтип:		
Люмінальний А	15	15,2
Люмінальний В HER2/neu (+)	29	29,3
Люмінальний В HER2/neu (-)	31	31,3
Базальний	24	24,2
Наявність онкобілка HER2/neu:		
Ні	69	69,7
Так	30	30,3
Наявність сироваткового онкомаркера СА 15-3:		
В нормі (до 28 од/мл)	8	8,1
Не в нормі (вище 28 од/мл)	91	91,9
Тип оперативного втручання:		
Органозберігаюча	51	51,5
Радикальна мастектомія	48	48,5
Променева терапія:		
Не проводилась	24	24,2
Проводилась	75	75,8
Тип гормонотерапії:		
Тамоксифен	33	33,3
Золодекс	13	13,1
Тамоксифен + оваріектомія	6	6,1

Система TNM прийнята для опису анатомічного розповсюдження ураження і базується на трьох складових: Т – степінь поширення пухлини, N - наявність метастазів в регіонарних лімфовузлах, а також їх ураження, М - наявність віддалених метастазів. Саме для спеціаліста-клініциста важливим завданням є, по-перше, прогнозування захворювання і, по-друге, планування індивідуальної схеми лікування. У 6,1% пацієнток виявлено пухлину Т1 – до 2см в найбільшому вимірі, а у більшості пацієнток – пухлину Т2 до 5см в найбільшому вимірі, що склали 93,9%. Метастази в регіонарних лімфовузлах були відсутні майже у половини пацієнток, а саме 44,5%. З різним ступенем ураження зафіксовано метастази в регіонарних лімфовузлах у 52,5% жінок (N1), а лише у 3 випадках N2. Віддалені метастази на момент оперативного втручання не виявлено у жодної з пацієнток.

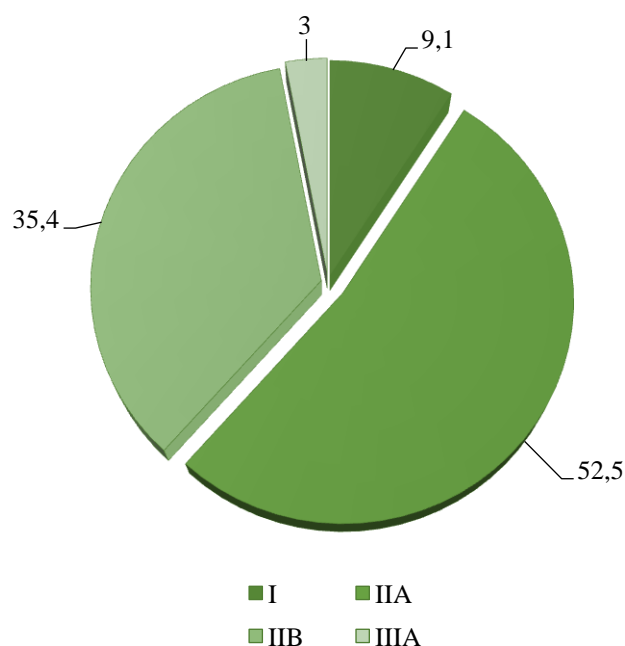


Рисунок 2.1. Стадія захворювання за ВООЗ (%).

Стадію розвитку захворювання встановлюють опираючись на метод, який дозволяє лікарям визначити масштабність поширення пухлини й записують римськими знаками I, II, III, IV, що відображають як розміри пухлини, так і поширення пухлини в межах органу або за його межами.

Серед усіх жінок 9,1% мали хворобу на I-й стадії, домінуюча частина – 52,5% належали до стадії ІА, де «А» свідчить про відсутність регіонарних чи віддалених метастаз. У 35,4%, які відносились до ІІВ стадії, було наявне метастазування. Розподіл за гістологічною класифікацією раку молочної залози, яка розроблена ВООЗ, представлено на рис. 2.1.

Оцінка стану менструальної функції у хворих на рак молочної залози є невід'ємною частиною клінічного обстеження; в залежності від функціональної активності яєчників визначається тактика ад'ювантної гормонотерапії у хворих.

За станом менструальної функції (рис. 2.2) пацієнтки розподілились наступним чином: 84,8% – в пременопаузі і 15,2% жінок були у менопаузі.

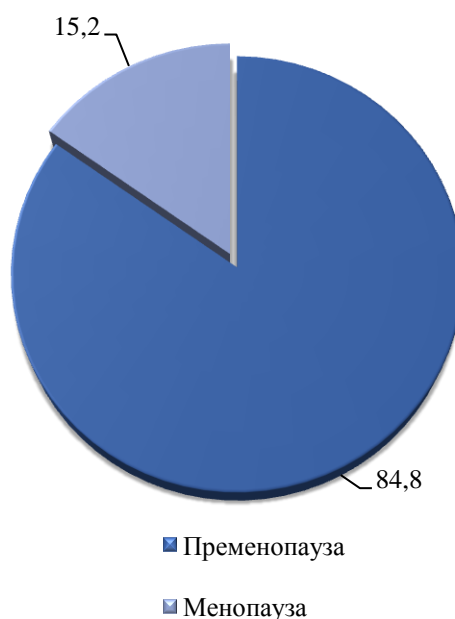


Рисунок 2.2. Статус менструальної функції (%).

Серед морфологічних варіантів раку молочної залози більшу частину складають інфільтративний протоковий рак (60,6%), а також інфільтративний дольковий рак (27,3%), які, за даними літератури, мають тенденцію до мультицентричного і двостороннього ураження молочних залоз [Божок А А, 2005]. Особливі гістологічні варіанти (тубулярний, медулярний) виявлено у 6,1% та 6,0% досліджуваної групи хворих.



Рисунок 2.3. Морфологічна характеристика пухлини молочної залози (%).

На рис. 2.3 представлені дані про морфологічну характеристику пухлини молочної залози у пацієнтки.

Розподіл даних за молекулярно-біологічним підтипом виявленої злоякісної пухлини відображено круговою діаграмою на рис. 2.4.

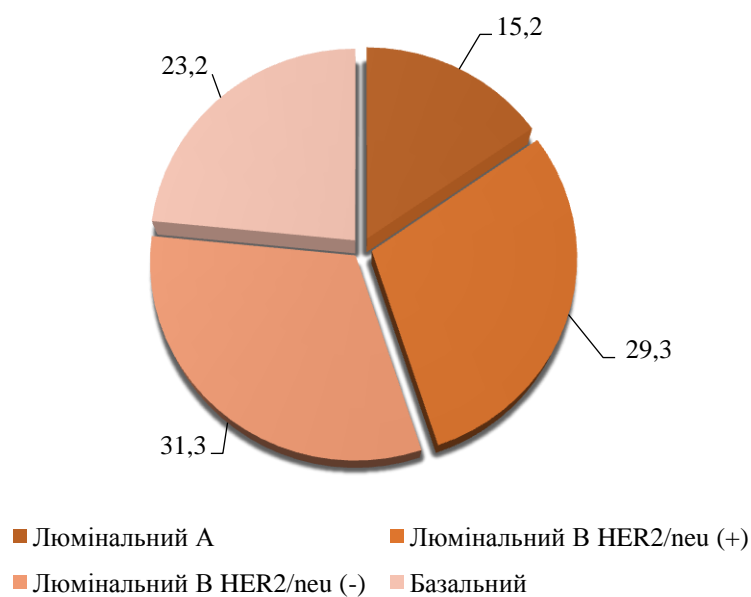


Рисунок 2.4. Молекулярно-біологічний підтип пухлини молочної залози (%).

Імуногістохімічне визначення допомогло виділити основні підтипи РМЗ, в результаті кількість пацієток за молекулярно-біологічним підтипом розподілилася більш рівномірно. Люмінальний А підтип зустрічається у 15,2%, Люмінальний В HER2/neu (+) у 29,3%. Рецепторний статус стероїдних гормонів Люмінальний В HER2/neu (-) виявився у 31,3%, а базальний становить 23,2%.

Нормальний рівень онкомаркера СА 15-3 спостерігався у 8,1%, що становить суттєву меншість від кількості усіх пацієток. Разом з тим, підвищені, особливо надвисокі рівні СА 15-3, виявлені у 91,9%, обґрунтовано розцінюються як прогностично несприятлива ознака.

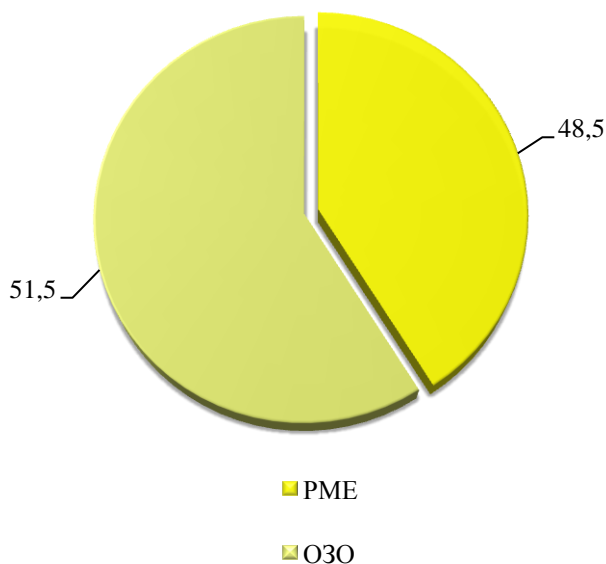


Рисунок 2.5. Вид хірургічного втручання (%).

Більша частина пацієток отримала комбіноване лікування, яке відповідало стадії захворювання: радикальну операцію або органозберігаючу, променеву терапію та гормонотерапію. Наприклад, вибір гормональної терапії, яку варто призначати, частково залежить від збереження менструальної функції пацієнтки, стадії захворювання та характеристик пухлин.



Була виконана радикальна мастектомія 48,5% пацієнток, яка характеризується повним видаленням уражених тканин грудей, а 51,5% - резекція молочної залози, після такої операції залишається її частина (рис. 2.5). Променеву терапію молочної залози лікарі часто призначають жінкам з РМЗ на ранніх стадіях для профілактики повторного повернення хвороби, які перенесли саме органозберігаючу (ОЗО) операцію. Дана терапія була проведена сімдесяти п'ятьом хворим, що складає 75,8% від загальної кількості.

Жінки з виявленим РМЗ повинні пройти перевірку на визначення HER2-статусу в клітинах пухлини, оскільки цей статус вкрай важливий, по-перше, для підбору адекватного лікування, а, по-друге, для прогнозу перебігу захворювання. Позитивний HER2-статус пухлини підтвердився у 30,3% пацієнток, що асоціюється з агресивним перебігом захворювання, як це видно з рис. 2.6.

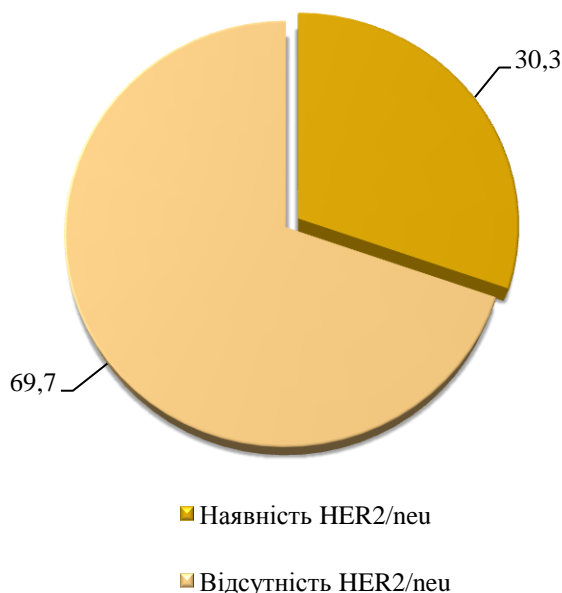


Рисунок 2.6. Наявність у крові пацієнтки онкобілка HER2/neu (%).

У всіх хворих до початку лікування були проведені стернальні пункції (один з методів прижиттєвого дослідження кісткового мозку) з

метою визначення наявності дисемінованих пухлинних клітин в кістковому мозку та рівня фактору некрозу пухлин (ФНП) та фактору гранулоцитів і макрофагів (ГМ КСФ) у пунктаті кісткового мозку, а також було взято зразки периферичної крові з метою визначення в сироватці концентрації ФНП та ГМ КСФ.

Показники норми та виявлені показники в кістковому мозку та периферичній крові хворих відображені в табл. 2.2.

Таблиця 2.2

### Рівень цитокінів в КМ та ПК хворих на рак молочної залози

Цитокін	Норма	Фактичне значення
ФНП в КМ, пкг/мл	$\leq 72$	76,3 (-280; 480)*
ФНП в ПК, пкг/мл	$\leq 72$	54,0 (-72; 180)
ГМ КСФ в КМ, од/мл	$\leq 512$	164,8 (-320; 640)
ГМ КСФ в ПК, од/мл	$\leq 300$	171,8 (-300; 640)

\* - середнє значення (мінімум; максимум)

## 2.2. Методи дослідження

Для статистичного опису наявних клінічних показників було попередньо підготовано базу даних засобами Microsoft Office Excel 2016.

Були застосовані наступні методи дослідження хворих:

1. Загальноклінічні методи дослідження – огляд, пальпація, лабораторні дослідження, променеві методи та ультразвукові.
2. Імуногістохімічний метод дослідження. Визначались – рецепторний статус стероїдних гормонів РЕ (естрогенів), РП (прогестерону), гіперекспресія HER2/neu.

За допомогою хемілюмінесцентного методу визначався рівень онкомаркера СА 15-3.

3. Дані клінічного спостереження. Аналізувалися віддалені результати проведеного лікування в залежності від прогностичних

імуногістохімічних факторів, стадії захворювання та морфологічного типу пухлини.

4. Вивчення загальної виживаності. Пацієнтки, які отримали комплексне лікування, знаходилися на диспансерному спостереженні, проходили обстеження 1 раз у три місяці або частіше при наявності скарг.

Необхідність використання кожного з методів визначалась індивідуально, в залежності від клінічної ситуації.

Зразки КМ отримували шляхом проведення стернальної пункції в ділянці нижньої третини грудини, зразки ПК – з ліктьової вени. З пунктату КМ та зразків ПК отримували плазму для визначення рівня біологічної активності цитокінів. Всі зразки КП та ПК хворих на РМЗ отримували до терапії і хірургічного втручання.

Статистична обробка даних проводилася з використанням пакету IBM SPSS Statistics 17.0, що включала у себе побудову математичних моделей класифікації для прогнозування ймовірності поширення метастаз у інші органи методом логістичної регресії, дискримінантного аналізу. До навчальної вибірки увійшло 80% усіх пацієнтів, до екзаменаційної – 20% відповідно.

Спочатку проводилася класифікація методом покрокового Вальда для усієї вибірки, а потім для корелюючих змінних. Знаходження коефіцієнту кореляції відбувалося по Пірsonу.

Перевірка якості класифікації проводилася за наступними показниками:

- доля істинно-позитивних зразків (True Positives Rate):

$$TRP = \frac{TP}{TP + FN} * 100\% \quad (2.1)$$

- доля істинно-негативних зразків (False Positives Rate):

$$FRP = \frac{FP}{TN + FP} * 100\% \quad (2.2)$$

- чутливість (Sensitivity) – доля істинно-позитивних зразків TRP:

$$Se_{TRP} = \frac{TP}{TP + FN} * 100\% \quad (2.3)$$

- специфічність (Specificity) – доля істинно-негативних зразків, що були класифіковані правильно:

$$Sp = \frac{TN}{TN + FP} * 100\% \quad (2.4)$$

Додатково було побудовано класифікаційну модель методом групового урахування аргументів.

Методом, який спроектований для реалізації основних аспектів теорії самоорганізації і дає змогу відтворити математичну модель по визначенню оптимального ступеня складності являється метод групового урахування аргументів. Точність моделювання на кожному етапі рекурсії напряду залежить (збільшується) від ступеня ускладнення даної моделі [45]. Зважаючи на це, даний метод дозволяє задати найбільшу точність прогнозування для будь-якого ступеня складності. До того ж при моделюванні витримується максимальна автоматизація по відбору вагомих прогностичних факторів, що в свою чергу зводить до мінімуму вплив інших суб'єктивних факторів.

Оцінка точності отриманих моделей класифікації, здійснюваних методом МГУА, відбувалася за допомогою наступних показників:

- чутливості – ймовірність того, що значення віднесено у правильний клас;

- точності передбачених значень – правильно відібраних значень до загальної кількості відібраних значень алгоритмом;
- значення площі під ROC-кривою, що дозволяє оцінити якість отриманого класифікатора. Значення площі під ROC-кривою, що наближене до 1 свідчить про відмінну якість отриманого класифікатора.

В якості засобу для побудови регресійних моделей прогнозування значень показників тривалості життя та часу до виникнення рецидиву було вибрано середовище GMDH Shell DS, яке є інтелектуальним інструментом моделювання. Для цього повний набір даних був розбитий на навчальну та екзаменаційну вибірки. Навчальна група включала в себе 79 (80%) спостережень та була використана для побудови діагностичних моделей. Контрольна вибірка відповідно містила 20 (20%) спостережень та застосовувалась для оцінки стійкості моделі та можливості її застосування при подальшому створенні реальної інформаційної системи, яка б використовувалась лікарями-експертами.

Точність отриманих моделей регресії була оцінена за допомогою коефіцієнта детермінації ( $R^2$ ), що є мірою залежності варіації залежної змінної від варіації незалежних змінних, що вказує наскільки отримані спостереження підтверджують модель. Значення  $R^2$  наближені до 1 свідчать про високу точність моделей.

Лікування РМЗ розпочинається відразу після встановлення діагнозу, первинний варіант якого залежить від багатьох чинників, котрі дають змогу оцінити потенційний ризик прогресування хвороби. Саме тому, особливої актуальності набуває питання про вибір найбільш ефективної системної терапії, яка зможе покращити результати хірургічного лікування, якість життя хворої, а клінічна відповідь на терапію може виступати як одна з прогностичних ознак перебігу захворювання.

Індивідуальне оптимальне лікування хворої, розраховувалось за допомогою алгоритму, так, щоб мінімальним використанням існуючих

методів лікування досягнути максимальної тривалості життя хворої і збільшити час до настання рецидиву захворювання.

## **Висновки до розділу 2**

Було проведено аналіз клінічних ознак хворих та розглянуто математичні методи для створення прогностичних моделей.

Визначено особливості методу групового урахування аргументів, що використовувався для побудови математичних моделей прогнозування перебігу раку молочної залози на основі клінічних показників та наданого лікування.

В розділі розглянуті результати клінічного дослідження 99 хворих на рак молочної залози після проведеного лікування. Усім хворим було проведено комбіноване лікування. Була виконана радикальна мастектомія 48 пацієнткам, 51 - резекція молочної залози. Променева терапію молочної залози була проведена сімдесяти п'ятьом хворим, що складає 75,8% від загальної кількості. Гормонотерапія проводилася з використанням препарату тамоксіфен чи зодекс, а також з виключенням у хворої функції яєчників.

Ефективність лікування буде оцінюватися за допомогою перевірки побудованих моделей на вихідних даних, порівнюючи їх з попередньо використовуваними наслідками («вихідними наслідками»). Так, прогрес захворювання було зафіксовано у 57 пацієнток, в той час, як ремісія спостерігалася у 42 випадках. Поширення метастаз у інші органи виявлено у 51 хворої, а у 48 – не підтвердилося.

Таким чином, інформаційна основа досліджень є досить представницькою для вирішення поставлених в роботі завдань, а використовувані методи цілком коректні для цих цілей.

### **РОЗДІЛ 3**

## **МОДЕЛЮВАННЯ ПОКАЗНИКІВ ПЕРЕБІГУ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ ПІСЛЯ ПРОВЕДЕНОГО ЛІКУВАННЯ**

Одним з ключових інструментів аналізу тестових даних і різного виду медичних спостережень являється статистика в медицині. Даний вид статистики зорієнтований на максимальне розповсюдження отриманих математичних результатів у медичній сфері діяльності, а також у вирішенні й пошуку нових закономірностей для формування наукових гіпотез.

При існуючій різноманітності методів Data Mining, практично всі вони стикаються із загальною трудністю - питанням відбору значущих для моделі вхідних ознак. Скорочення числа незалежних змінних покликане зменшити розмірність моделі не тільки з тим, щоб видалити з неї все незначні ознаки, що не несуть в собі якоїсь корисної для аналізу інформації, і тим самим спростити модель, але і щоб усунути надлишкові ознаки. Дублювання інформації в складі надлишкового ознаки не просто не покращує якість моделі, але і часом, навпаки, погіршує його.

### **3.1. Побудова математичних моделей методом логістичної регресії**

На відміну від звичайної регресії, метод логістичної регресії не проводить передбачення значення числової змінної виходячи з вибірки вихідних значень. Замість цього, значенням функції є ймовірність того, що дане вихідне значення належить до певного класу.

Поняття помилок першого та другого роду будується на основі таблиці спряженості (табл. 3.1).

Таблиця кросстабуляції (або спряженості) – це таблиця спільного розподілу частот двох і більше номінативних ознак, виміряних на одній

групі об'єктів. Ця таблиця дозволяє зіставити два або більше розподіли. Стовпці такої таблиці відповідають категоріям (градаціям) одної номінативної ознаки, а рядки - категоріям (градаціях) іншої номінативної ознаки.

Таблиця 3.1

**Таблиця спряженості**

<i>За моделлю</i>	<i>Так</i>	<i>Hi</i>
<i>Так</i>	TP	FP
<i>Hi</i>	FN	TN

–TP (True Positives) – правильно класифіковані зразки (істинно-позитивні випадки);

–TN (True Negatives) — правильно класифіковані негативні приклади (істинно негативні випадки);

–FN (False Negatives) – позитивні зразки, класифіковані як негативні. Це помилка 1-го роду (хибно-позитивні зразки);

–FP (False Positives) – негативні зразки, класифіковані як позитивні. Це помилка 2-го роду (хибно позитивні випадки).

Позитивним випадком називають підтвердження нульової (основної) гіпотези, а вибір цієї гіпотези залежить від дослідника.

Щоб визначити з якою ймовірністю у пацієнтки виникне метастатична прогресія, використовується метод «логістичної регресії».

Для цього було вибрано залежну змінну «Характеристика метастатичної прогресії» та усі незалежні змінні. Всю вибірку було розділено на дві групи, а саме: навчальна група включала в себе 79 (80%) спостережень та була використана для побудови діагностичних моделей, а тестова вибірка містила 20 (20%) спостережень для подальшої оцінки отриманих моделей засобами Microsoft Office Excel 2007. Проведено логістичну регресію покроковим методом Вальда, результуюча таблиця класифікації наведена у табл. 3.2.



Таблиця 3.2

## Таблиця класифікації

Observed			Predicted		
			Характеристика метастатичної прогресії (0 - немає; 1 - є метастази)		Percentage Correct
			0	1	
Step 1	Характеристика метастатичної прогресії (0 - немає; 1 - є метастази)	0	30	8	78,9
		1	5	36	87,8
	Overall Percentage				83,5
Step 2	Характеристика метастатичної прогресії (0 - немає; 1 - є метастази)	0	34	4	89,5
		1	5	36	87,8
	Overall Percentage				88,6
Step 3	Характеристика метастатичної прогресії (0 - немає; 1 - є метастази)	0	34	4	89,5
		1	0	41	100,0
	Overall Percentage				94,9
Step 4	Характеристика метастатичної прогресії (0 - немає; 1 - є метастази)	0	30	8	78,9
		1	5	36	87,8
	Overall Percentage				83,5

a. The cutvalue is ,500

З отриманої таблиці видно, що на четвертому кроці було правильно класифіковано 66 значень, а невірно – 13. З усіх хворих без метастаз було визнано 30, які дійсно були без них, помилкова наявність метастаз виявилася у 8 випадках. З усіх хворих у 36 дійсно спостерігалися метастази, а от 5 були визнані хворими без метастазуванням, хоча насправді були з ними і називаються «помилково негативними». Загальний відсоток правильно передбачених значень складає 83,5%.

Побудову моделі здійснено методом Вальда з покроковим включенням предикторів. За результатами моделювання складено таблицю, в якій наведено коефіцієнти регресії (b), їх помилки (SE), а також експоненціальні коефіцієнти, їх довірчі інтервали і статистична значимість кожного предиктора. Коефіцієнти, розраховані для моделі, отриманої даним методом, занесені у табл. 3.3.

Таблиця 3.3

**Розраховані коефіцієнти для рівняння за усіма змінними  
(Vald method)**

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 1 <sup>a</sup>	ФНП1вПКпкгмл	,022	,004	25,976	1	,000	1,023
	Constant	-1,101	,402	7,516	1	,006	,332
Step 2 <sup>b</sup>	Гормонотерапія0непров одилась1тамоксифен	-3,754	1,000	14,082	1	,000	,023
	ФНП1вПКпкгмл	,023	,005	20,838	1	,000	1,023
	Constant	,136	,479	,081	1	,776	1,146
Step 3 <sup>c</sup>	Гормонотерапія0непров одилась1тамоксифен	-403,112	20292,639	,000	1	,984	,000
	Променеватерапія1про водилась0непроводила сь	368,173	11893,019	,001	1	,975	7,858E159
	ФНП1вПКпкгмл	2,363	76,017	,001	1	,975	10,625
	Constant	-212,692	6841,517	,001	1	,975	,000
Step 4 <sup>d</sup>	Променеватерапія1про водилась0непроводила сь	1,049	,754	1,936	1	,164	2,856
	ФНП1вПКпкгмл	,024	,005	25,019	1	,000	1,024
	Constant	-1,954	,746	6,862	1	,009	,142

a. Variable(s) entered on step 1: ФНП1вПКпкгмл.

b. Variable(s) entered on step 2: Гормонотерапія0непроводилась1тамоксифен.

c. Variable(s) entered on step 3: Променеватерапія1проводилась0непроводилась.

d. Stepwise procedure stopped because removing the least significant variable result in a previously fitted model.

Коефіцієнти логістичної регресії, як правило, використовуються для оцінки відносин шансів для кожної залежної змінної моделі.

Наступним кроком необхідно провести попарну кореляцію даних щоб визначити, які змінні найбільше корелюють з бінарною змінною «Характеристика метастатичної прогресії», для якої буде проведена подальша логістична регресія.

За допомогою IBM SPSS Statistics 17.0 визначено коефіцієнти кореляції для моделей. Коефіцієнт кореляції – показник, який використовують для вимірювання щільності зв'язку між результативними і факторними ознаками у кореляційно-регресійній моделі за лінійної залежності.

Якщо коефіцієнт кореляції дорівнює 0, то це свідчить, що обидві змінні лінійно незалежні одна від одної. Чим ближче значення коефіцієнта до 1, тим сильніший зв'язок між змінними.

Таблиця 3.4

### Парна кореляція

		Характеристика метастатичної прогресії
Стадія захворювання TNM	Pirson Corellation	0,439
	Sig (2-tailed)	0,000
	N	79
Стадія BOOЗ	Pirson Corellation	0,518
	Sig (2-tailed)	0,000
	N	79
Гістологічна структура пухлини	Pirson Corellation	0,128
	Sig (2-tailed)	0,261
	N	79
<b>Рецепторний статус стероїдних гормонів</b>	<b>Pirson Corellation</b>	<b>0,638</b>
	<b>Sig (2-tailed)</b>	<b>0,000</b>
	<b>N</b>	<b>79</b>
Статус HER 2\neu	Pirson Corellation	0,505
	Sig (2-tailed)	0,000
	N	79
Менструальний статус	Pirson Corellation	0,248
	Sig (2-tailed)	0,028
	N	79
Гормонотерапія (тамоксифен)	Pirson Corellation	-0,611
	Sig (2-tailed)	0,000
	N	79
Гормонотерапія (золадекс)	Pirson Corellation	-0,213
	Sig (2-tailed)	0,000
	N	79

Продовж. табл. 3.4

Гормонотерапія (оварієктомія)	Pirson Corellation Sig (2-tailed) N	-0,270 0,016 79
Операція (РМЕ – мастектомія , ОЗО - органозберігаюча)	Pirson Corellation Sig (2-tailed) N	0,012 0,915 79
Променева терапія	Pirson Corellation Sig (2-tailed) N	0,051 0,655 79
ДПК в КМ (дисеміновані пухлинні клітини в кістковому мозку)	Pirson Corellation Sig (2-tailed) N	0,501 0,000 79
ФНП в КМ (-) (фактор некрозу пухлин в кістковому мозку)	Pirson Corellation Sig (2-tailed) N	0,387 0,000 79
<b>ФНП в ПК(-) (фактор некрозу пухлин в периферичній крові)</b>	<b>Pirson Corellation Sig (2-tailed) N</b>	<b>0,696 0,000 79</b>
<b>ГМ КСФ КМ (фактор гранулоцитів і макрофагів в кістковому мозку)</b>	<b>Pirson Corellation Sig (2-tailed) N</b>	<b>0,658 0,000 79</b>
<b>ГМ КСФ в ПК (фактор гранулоцитів і макрофагів)</b>	<b>Pirson Corellation Sig (2-tailed) N</b>	<b>0,604 0,000 79</b>
<b>Рівень СА (онкомаркер - Cancer Antigen)</b>	<b>Pirson Corellation Sig (2-tailed) N</b>	<b>0,615 0,000 79</b>

В нашому випадку було обрано коефіцієнти більші за 0,6, які виділені в табл. 3.4, це буде свідчити про надійність моделі та тісний зв'язок між даними. Завдяки цьому, видалася можливість працювати з такими даними.

Зупинимось на змісті таблиці кореляції більш детально. У матриці представлені кореляції однієї змінної з 18-ма - у групі рядків для досліджуваних змінних (наприклад, в рядку «Менструальний статус») три підстроки позначають наступне:

- рядок Кореляція Пірсона - це значення коефіцієнта кореляції Пірсона,
- рядок Знч. (2-сторін) - це р-рівень коефіцієнта кореляції Пірсона,
- рядок N - це число випробовуваних, що беруть участь в дослідженні.

Результат аналізу наступний: для кореляції змінних «Характеристика метастатичної прогресії» і «Рецепторний статус стероїдних гормонів» був виявлений помірний позитивний зв'язок високого ступеня значущості між змінними -  $r$ -Пірсона = 0,638 при  $p \leq 0,001$ .

Так само з бази даних було обрано наступні змінні, які мають найбільшу кореляцію зі змінною «Характеристика метастатичної прогресії»: ФНП в ПК(-) (фактор некрозу пухлин в периферичній крові) з коефіцієнтом кореляції 0,696; ГМ КСФ КМ (фактор гранулоцитів і макрофагів в кістковому мозку) – 0,658; ГМ КСФ в ПК (фактор гранулоцитів і макрофагів в периферичній крові) – 0,604; рівень СА 15-3 (онкомаркер - Cancer Antigen).

Для обраних корелюючих змінних проводимо логістичну регресію покроковим методом Вальда. Таким чином, отримаємо наступну модель класифікації (табл. 3.5). З таблиці видно, що на другому кроці було правильно класифіковано вже 70 значень, а невірно – 9. З усіх хворих без метастаз було визнано 34, які дійсно були без них, помилкова наявність метастаз виявилася у 4 випадках. З усіх хворих у 36 дійсно спостерігалися метастази, а от 5 були визнані хворими без метастазуванням, хоча насправді були з ними і називаються «помилково негативними». Загальний відсоток правильно передбачених значень підвищився і складає 88,6%.

Таблиця 3.5

## Таблиця класифікації після проведеної кореляції

Observed			Predicted		
			Характеристика метастатичної прогресії (0 - немає; 1 - є метастази)		Percentage Correct
			0	1	
Step 1	Характеристика метастатичної прогресії (0 - немає; 1 - є метастази)	0	30	8	78,9
		1	5	36	87,8
	Overall Percentage				83,5
Step 2	Характеристика метастатичної прогресії (0 - немає; 1 - є метастази)	0	34	4	89,5
		1	5	36	87,8
	Overall Percentage				88,6

a. The cut value is ,500

Таблиця 3.6

## Розраховані коефіцієнти для рівняння за корелюючими змінними (Vald method)

## Variables in the Equation

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 1 <sup>a</sup>	ФНП1вПКнкгмл	,022	,004	25,976	1	,000	1,023
	Constant	-1,101	,402	7,516	1	,006	,332
Step 2 <sup>b</sup>	РівеньСА153_1одмл	,128	,040	10,466	1	,001	1,136
	ФНП1вПКнкгмл	,020	,005	15,011	1	,000	1,020
	Constant	-6,055	1,661	13,295	1	,000	,002

a. Variable(s) entered on step 1: ФНП1вПКнкгмл.

b. Variable(s) entered on step 2: РівеньСА153\_1одмл.

Провівши логістичну регресію, враховуючи відсоток правильно передбачених значень, можна зробити висновок, що метод покрокового включення (Вальд) класифікує значення з високою точністю. Для подальшого складання рівняння логістичної регресії, коефіцієнти для цього рівняння будуть обрані за результатами з табл. 3.6.

Загальний вигляд рівняння логістичної регресії:

$$UL >_4 E >_5 \hat{U}T_5 E >_6 \hat{U}T_6 E \otimes E >_p \hat{U}T_p \quad (3.1)$$

де імовірність розраховується як —.

Отримана модель:

$$; u L F x ä w w E T t \hat{U} r ä t r E T z \hat{U} r ä t z \quad (3.2)$$

де  $Y_3$  – характеристика метастатичної прогресії;

$x_2$  – ФНП в ПК(-) (фактор некрозу пухлин в периферичній крові);

$x_8$  – рівень СА (онкомаркер - Cancer Antigen).

### **3.2. Побудова математичних моделей методом дискримінантного аналізу**

Ту ж саму процедуру буде реалізовано для іншого метода класифікації, а саме для дискримінантного аналізу.

Метод дискримінантного аналізу – це поділ сукупності об'єктів на класи шляхом побудови так званої класифікуючої функції у вигляді кореляційної моделі.

При дискримінантному аналізі відбувається створення прогностичної моделі для приналежності до групи. Дана модель будує дискримінантну функцію (або, коли груп більше двох, набір дискримінантних функцій) у вигляді лінійної комбінації предикторних змінних, що забезпечує найкраще поділ груп. Ці функції будуються по набору спостережень, для яких їх приналежність до груп відома, і можуть в подальшому застосовуватися до нових спостережень з відомими значеннями предикторних змінних, але невідомою груповою приналежністю.

Більш подібним до дискримінантного аналізу є метод логістичної регресії, оскільки вони обидва пояснюють категоріальну змінну. При виконанні дискримінантного аналізу, як і для інших

багатовимірних процедур, можна застосовувати і покроковий образ дій, який якраз і рекомендується при наявності великої кількості незалежних змінних.

Таблиця 3.7

## Таблиця класифікації

Характеристика метастатичної прогресії (0 - немає; 1 - є метастази)			Predicted Group Membership		Total
			0	1	
Original	Count	0	36	2	38
		1	0	41	41
	%	0	94,7	5,3	100,0
		1	,0	100,0	100,0

a. 97,5% of original grouped cases correctly classified.

З представленої табл. 3.7 можна зробити висновки, що було правильно класифіковано вже 77 значень, а невірно – 2. З усіх хворих без метастаз було визнано 36, які дійсно були без них, помилкова наявність метастаз виявилася у 2 випадках. З усіх хворих у 41 дійсно спостерігалися метастази. Загальний відсоток правильно передбачених значень складає 97,5%. Коефіцієнти для класифікуючої функції занесені в табл. 3.8.

Таблиця 3.8

## Коефіцієнти функції класифікації (для усіх даних)

	Характеристика ...	
	0	1
ФНП (1) в ПК(-) (пкг/мл)	-,007	,024
Рівень СА 15-3_1 (од/мл)	,228	,404
Стадія захв. TNM (0 - T1NoMo; 1 - T1N1Mo; 2 - T2NoMo; 3 - T2N1Mo; 4 - T2N2Mo)	4,166	7,113
Статус HER 2 eu (0 - ні, 1 - так)	1,417	4,469
Гормонотерапія (0 - не проводилась; 1 - тамоксіфен)	7,453	-5,290
Гормонотерапія (0 - не проводилась; 1 - T1Золодекс)	3,561	-8,100
Гормонотерапія (0 - не проводилась; 1 - Тамокс.оварієкт.)	10,175	-,527
(Constant)	-12,318	-22,308

Fisher's linear discriminant functions

Загальний відсоток правильно передбачених значень складає 87,3%, табл. 3.9.



Таблиця 3.9

## Таблиця класифікації

Характеристика метастатичної прогресії (0 - немає; 1 - є метастази)			Predicted Group Membership		Total
			0	1	
Original	Count	0	31	7	38
		1	3	38	41
	%	0	81,6	18,4	100,0
		1	7,3	92,7	100,0

a. 87,3% of original grouped cases correctly classified.

Провівши дискримінантний аналіз лише для попередньо визначених корелюючи змінних, видно, що правильно класифіковано 69 значень, а невірно – 10 (7 значень з групи хворих без метастаз помилково були віднесені до групи з наявним метастазуванням, а 3 з класу пацієнток з метастатуючої групи до групи без метастазування).

Для складання рівняння розповсюдження метастазів на інші органи після проведеного лікування пацієнток використане математичне моделювання методом дискримінантного аналізу. Коефіцієнти для цього рівняння обрано за результатами з табл. 3.10.

Таблиця 3.10

## Коефіцієнти функції класифікації (для корелюючих змінних)

	Характеристика ...	
	0	1
Рецепторний статус стероїдних гормонів (0 - Люмінал А; 1 - Люмінал В; 2 - HER; 3 - базальн.)	1,654	3,564
ФНП (1) в ПК(-) (пкг/мл)	-,011	,014
Рівень СА 15-3_1 (од/мл)	,303	,437
(Constant)	-6,317	-15,892

Fisher's linear discriminant functions

Загальний вигляд рівняння для дискримінантного аналізу:

$$y = a + b_1 x_1 + b_2 x_2 + \dots + b_m x_m \quad (3.3)$$

де  $a$  – константа;

$b_1 \dots b_m$  – коефіцієнтами регресії.

Отримана математична модель:

$$; u L F x äsy E Ts \hat{U}s äwv E Tt \hat{U}: F r äss ; E Tz \hat{U}r äru \quad (3.4)$$

де  $Y_3$  – характеристика метастатичної прогресії;

$x_1$  – рецепторний статус стероїдних гормонів;

$x_2$  – ФНП в ПК(-) (фактор некрозу пухлин в периферичній крові);

$x_8$  – рівень СА (онкомаркер - Cancer Antigen).

### **3.3. Побудова математичних моделей методом групового урахування аргументів (МГУА)**

Узагальненням регресивних моделей є метод групового урахування аргументів (розробник А. Г. Івахненко) – адаптивна техніка машинного навчання на основі автоматичної генерації багатошарових поліноміальних залежностей, об'єднання яких здатні відтворювати оптимальну структуру штучної нейронної мережі з використанням принципів еволюції (успадкування та відбір).

Сімейство алгоритмів МГУА вирішує також завдання класифікації, прогнозування часових рядів та ін.. Моделі, які самоорганізуються, використовуються як на вибірках невеликого обсягу, так і на великому наборі даних, при малій або дуже великій кількості незалежного змінний. Реалізація широкого спектра алгоритмів МГУА присутня в окремих програмах і пакетах аналізу даних поряд з іншими методами інтелектуального аналізу даних.

Для побудови класифікатора за допомогою МГУА було використано пакет GMDH Shell. Для того щоб оцінити якість класифікатора необхідно за тестовою вибіркою співвіднести його рішення зі свідомо відомим правильним рішенням.



- x9 – променева терапія;
- x10 – гістологічна структура пухлини;
- x11 – ГМ КСФ КМ (фактор гранулоцитів і макрофагів в кістковому мозку);
- x12 – стадія захворювання TNM;
- x13 – гормонотерапія (тамоксифен);
- x15 – операція (РМЕ, ОЗО).

Маємо прогноз, який згенеровано для змінної «Характеристика метастатичної прогресії».

Таблиця 3.11

### Матриця неточностей для навчальної вибірки

		Класифіковано як			
Фактичні значення		Без метастаз	Метастази	Всього	Чутливість
	Без метастаз	39	0	39	1,000
	Метастази	2	38	40	0,950
	Всього	41	38	79	
	Точність	0,975	0,975	0,975	

Важливим інструментом аналізу ефективності класифікатора є матриця неточностей. Матриця неточностей допомагає виявити можливості для підвищення правильності роботи системи. Для навчальної вибірки вона виглядає наступним чином, так, як табл. 3.11.

З отриманої матриці видно, що було правильно класифіковано 77 значень, а невірно – 2. З усіх хворих без метастаз було визнано 39, які дійсно були без них, помилкова наявність метастаз не виявилася у жодної. З усіх хворих у 38 дійсно спостерігалися метастази, і вони були визнані хворими з метастазуванням, а 2 випадки – помилково віднесені у групу хворих без метастаз і називаються «помилково негативними».

Площа під характеристичною кривою діагностичного тесту 0,992308 вказує на хорошу інформативність тесту та якість класифікатора (рис. 3.1).

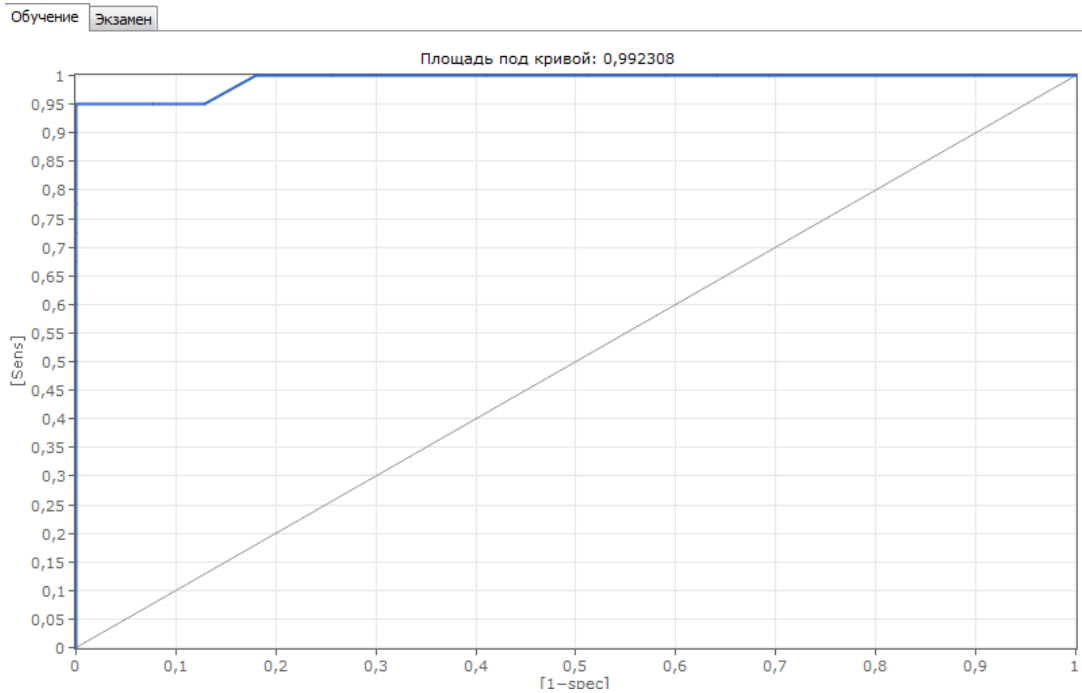


Рисунок 3.1. ROC-крива для навчальної вибірки.

Чутливість того, що значення віднесено у правильний клас, для пацієнтів з класу хворих без метастаз становила 1,000. Для пацієнтів з класу хворих з метастазами – 0,950. Точність правильно відібраних значень до загальної кількості відібраних алгоритмом значень становить 0,975.

Результати ефективності класифікатора відображені в матриці неточностей для екзаменаційної (контрольної) вибірки (табл. 3.12).

Таблиця 3.12

**Матриця неточностей для екзаменаційної вибірки**

		Класифіковано як			
Фактичні значення		Без метастаз	Метастази	Всього	Чутливість
	Без метастаз	9	0	<b>9</b>	1,000
	Метастази	1	10	<b>11</b>	0,909
	Всього	<b>10</b>	<b>10</b>	<b>20</b>	
	Точність	0,950	0,950	0,950	

З матриці видно, що було правильно класифіковано 19 значень, а невірно – 1. З усіх хворих без метастаз було визнано 9, які дійсно були без них, помилкова наявність метастаз не виявилася у жодної. Від кількості усіх хворих у 10 дійсно спостерігалися метастази, а от у 1 вони були, але цю групу хворих визнано хворими з без метастазування і такі значення називаються «помилково негативними».

Площа під характеристичною кривою діагностичного тесту 0,984848 вказує на хорошу інформативність тесту та якість класифікатора (рис. 3.2).

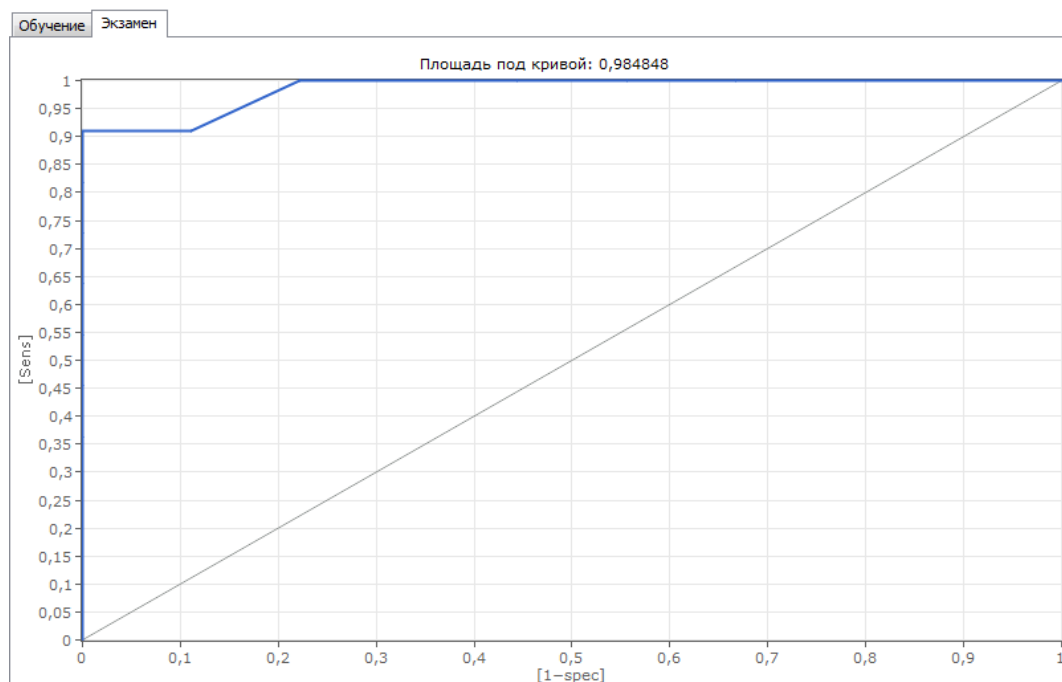


Рисунок 3.2. ROC-крива для екзаменаційної (контрольної) вибірки.

Чутливість того, що значення віднесено у правильний клас, для пацієнтів з класу хворих без метастаз становила 1,000. Для пацієнтів з класу хворих з метастазами – 0,909. Точність правильно відібраних значень до загальної кількості відібраних алгоритмом значень становить 0,950.

Екзаменаційна вибірка послугувала для отримання оцінки прогностних властивостей моделі на нових даних, тобто даних, які не були використані для навчання моделі. Інформативність тесту виявилася дуже високою та може допомогти при подальшій обробці даних.

### 3.4. Оцінка отриманих математичних моделей

Найпростішим способом оцінки адекватності моделі є перевірка цієї моделі на вихідних даних і порівняння отриманих даних з попередньо використовуваними наслідками («вихідними наслідками»). Оцінка виражається як відсоток спостережень з наслідками, вірно передбаченими за допомогою моделі регресії.

За розрахованими вручну значеннями та за встановленими умовами віднесення до певного класу, підраховуємо кількість правильно класифікованих значень по кожній з моделей (табл. 3.13).

Таблиця 3.13

#### Оцінка отриманих моделей засобами МО Excel 2007

Характеристика метастатичної прогресії	Логістична регресія	Дискримінантний аналіз	Метод групового урахування аргументів
1	0	1	1
0	0	1	0
1	1	1	1
0	0	1	0
0	0	1	0
1	1	1	1
0	1	1	0
0	0	1	0
0	1	1	0
1	1	1	1
1	1	1	1
1	1	1	1
0	0	1	0
1	1	1	1
1	1	1	1
0	0	1	0
1	1	1	1
1	1	1	1
0	0	1	0
1	1	1	1
1	1	1	1
0	0	1	0
0	0	0	0

З вищенаведеної таблиці можна зробити висновки про те, що модель МГУА виявилась найбільш точнішою, оскільки з 20-и записів правильно передбачила наявність метастатичної прогресії у 20 (двадцяти) пацієнтів.

Менш інформативною виявилась модель логістичної регресії – 17 випадків, а найменша кількість вірно спрогнозованих даних була представлена в моделі дискримінантного аналізу і являє собою 11 випадків.

Таблиця 3.13

### Оцінка адекватності моделей засобами МО Excel 2007

Характеристика метастатичної прогресії	Логістична регресія		Дискримінантний аналіз		Метод групового урахування аргументів	
	0	1	0	1	0	1
0	8	2	10	0	1	9
1	1	9	0	10	0	10
<b>Чутливість</b>	0,800		1,000		0,100	
<b>Специфічність</b>	0,900		1,000		1,000	
<b>Точність, %</b>	85		100		55	

Як видно з табл. 3.13, обрана модель прогнозування характеристики метастатичної прогресії, отримана за допомогою методу групового урахування аргументів, продемонструвала високі показники точності при її перевірці на незалежній екзаменаційній вибірці (95,0% правильно класифікованих значень). Тому даний метод було обрано для побудови регресійних моделей для максимізації показників тривалості життя хворої та часу до виникнення рецидиву.

### 3.5. Математичне моделювання показників тривалості життя та часу до виникнення рецидиву

У випадку побудови регресійних моделей спочатку необхідно з'ясувати математичну залежність тривалості життя пацієнтки від вимірюваних показників та наданого лікування. Отримане рівняння:

$$\begin{aligned}
 & \text{; } s \text{ } L \text{ } sst \text{ } äyy E \text{ } Ts \text{ } \hat{U}t \text{ } \hat{U}: Fr \text{ } äuwtxuu \text{ } ; E \text{ } Tu \text{ } \hat{U}Tv \text{ } \hat{U}: Fr \text{ } äwytx \text{ } ; E \text{ } Tw \hat{U}Tx \text{ } \hat{U} \\
 & : Fr \text{ } ärx\text{ } \text{ } ; E \text{ } Ty \text{ } \hat{U}Tz \text{ } \hat{U}uäzztx \text{ } E \text{ } Tu \text{ } \hat{U}t \text{ } \hat{U}r \text{ } äsxyz \text{ } E \text{ } T\{ \text{ } \hat{U}Tv \text{ } \hat{U}r \text{ } äs\text{ } \text{ } E \text{ } Ts \text{ } \hat{U}Ty \text{ } \hat{U} \\
 & : F \text{ } wrä\text{ } \text{ } ; E \text{ } Ty \text{ } \hat{U}Tx \text{ } \hat{U}r \text{ } ä\text{ } \text{ } E \text{ } Tsr \text{ } \hat{U}Tss \text{ } \hat{U}r \text{ } ätxtrs \text{ } E \text{ } Tsr \text{ } \hat{U}Ty \text{ } \hat{U}: F \{ \text{ } ä\text{ } \text{ } ; E
 \end{aligned}$$



[illegible]

- де Y1 – тривалість життя пацієнтки;
- x1 – рецепторний статус стероїдних гормонів;
- x2 – ФНП в ПК(-) (фактор некрозу пухлин в периферичній крові);
- x3 – менструальний статус;
- x4 – ГМ КСФ в ПК (фактор гранулоцитів і макрофагів в периферичній крові);
- x5 – статус HER 2\neu;
- x6 – ФНП в КМ (-) (фактор некрозу пухлин в кістковому мозку);
- x7 – ДПК в КМ (дисеміновані пухлинні клітини в кістковому мозку);
- x8 – рівень СА (онкомаркер - Cancer Antigen);
- x9 – променева терапія;
- x10 – гістологічна структура пухлини;
- x11 – ГМ КСФ КМ (фактор гранулоцитів і макрофагів в кістковому мозку);
- x12 – стадія захворювання TNM;
- x13 – гормонотерапія (тамоксифен);
- x14 – гормонотерапія (золадекс);
- x15 – операція (РМЕ, ОЗО).

Аналогічним чином, після розрахунку коефіцієнтів регресії, отримано загальний вигляд рівняння залежності часу до початку прогресії захворювання від досліджуваних клінічних показників та проведеного лікування:

; t L wu<sup>u</sup> E Ts ŨTz Ũ:Fr äwvxv ; E Ts ŨTsu Ũst ärvsy E Tsu ŨTss Ũ  
 :Fr äwtvsu ; E Tsr ŨTsv Ũv{ äsyu E Tsx ŨTz Ũs äuzv E Tsw ŨTt Ũ:Fr ärxv\$ ; E

☐ ? ☐ ? ☒ ?      ☐ ? ☐ ?    ☐ ? ☐ ? ☐ ? ☐ ? ☒ ?      ☐ ? ☒ ?    ☐ ? ☐ ?    ☐ ? ☐ ? ☒ ?      ☐ ? ☐ ?    ☐ ? ☐ ?    ☐

[illegible]

де  $Y_2$  – час до початку прогресії захворювання;

x1 – рецепторний статус стероїдних гормонів;

x2 – ФНП в ПК(-) (фактор некрозу пухлин в периферичній крові);

x8 – рівень СА (онкомаркер - Cancer Antigen);

x9 – променева терапія;

x10 – гістологічна структура пухлини;

x11 – ГМ КСФ КМ (фактор гранулоцитів і макрофагів в кістковому мозку;

x13 – гормонотерапія (тамоксифен);

x14 – гормонотерапія (золадекс);

x15 – операція (PME, O30);

x16 – гормонотерапія (тамоксіфен + оварієктомія);

x17 – стадія ВООЗ.

Після того, як модель побудована, природно виникає питання про адекватність та працездатність моделі. Під адекватністю моделі мається на увазі, що ніяка інша модель не дасть істотного поліпшення в прогнозі відгуку  $Y$ . Одним з методів перевірки адекватності моделі є аналіз залишків.

Таблица 3.14

## Оцінка моделей для вихідних змінних «Тривалість життя» та «Час до початку прогресії захворювання»

	Тривалість життя		Час до початку прогресії	
	Навчання	Екзамен	Навчання	Екзамен
<b>Число спостережень</b>	79	20	79	20
<b>Макс. «-» відхилення</b>	-14,0784	-14,0784	-26,5507	-26,5507

Продовж. табл. 3.14

<b>Макс. «+» відхилення</b>	19,6064	19,6064	19,6957	19,6957
<b>Стандартне відхилення залишків</b>	5,00878	6,7006	8,19997	9,42691
<b>Коефіцієнт детермінації <math>R^2</math></b>	0,979007	0,969829	0,965555	0,955047
<b>Кореляція</b>	0,989448	0,984831	0,982627	0,977723

При оцінці регресійних моделей також важливим показником функціонально сильної залежності між змінними є коефіцієнт детермінації  $R^2$ . Якщо коефіцієнт детермінації складає не менше 50%, то така модель вважається прийнятною.

Графік - діаграма часових рядів, яка використовується для візуального аналізу моделей. Він інтерактивний, як і всі інші графіки в GMDH Shell. Є можливість переглядати значення, утримувати і переміщати криву, діаграму масштабування і зберігати діаграму у файл.

Графік має наступну легенду:

- Прогнозовані, тобто передбачені моделі є червоними.
- Підгонка моделі - це значення моделі, встановлені для даних, вони сині.
- Фактичні дані, тобто дані, які наявні у вихідному наборі даних, є сірими.
- Група довіри - це 95% довірча група, розрахована для прогнозів. Розрахунок довірчої смуги використовує значення моделі, встановлені для даних (синя крива), вона дорівнює двом стандартним відхиленням ( $2 * \text{сигма}$ ) залишків моделі.

З табл. 3.14 видно, що коефіцієнти детермінації для обох моделей вище 90%, тобто самі моделі можна визнати досить хорошими (до того ж коефіцієнт кореляції перевищує 90%). Залишки розкидані в смугі від -14 до 19 й від -26 до 19, що свідчить про адекватність даних моделей.

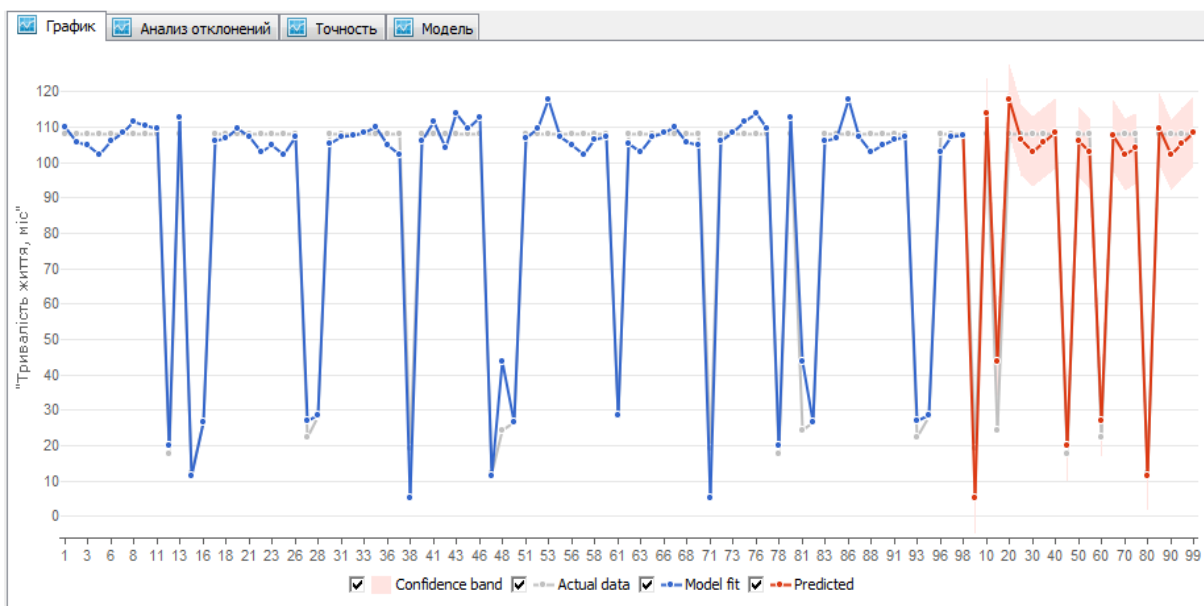


Рисунок 3.3. Графічне відображення залежності між змінними (залежна змінна – тривалість життя).

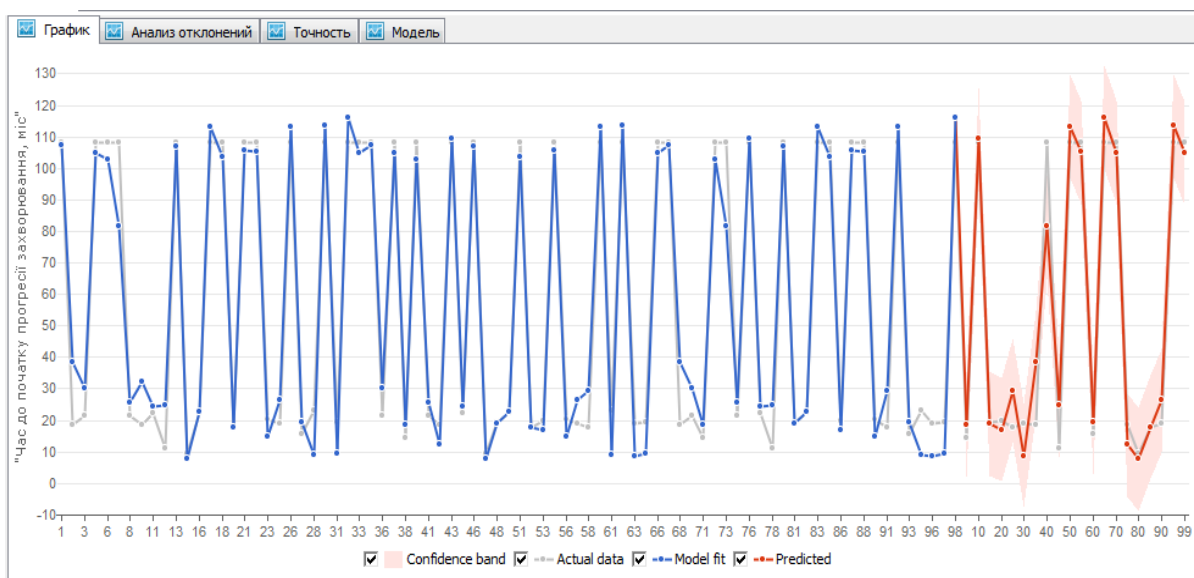


Рисунок 3.4. Графічне відображення залежності між змінними (залежна змінна – час до початку прогресії захворювання).

На підставі аналізу отриманих результатів, наведених на рис. 3.3, 3.4, приходимо до висновку про те, що моделі є адекватними, працездатними і забезпечують найменше відхилення модельованих даних від відомих статистичних значень, а, отже, рекомендуються для прогнозування.

ID	Фактические	Прогноз	Отклонение
87	108	107,388	-0,611653
88	108	102,875	-5,1247
89	108	104,895	-3,1047
91	108	106,511	-1,48867
92	108	107,175	-0,825106
93	22,2	26,8534	4,65344
94	28,3	28,6488	0,348823
96	108	103,159	-4,84137
97	108	107,445	-0,555498
98	108	107,672	-0,327567
5	19,1	5,02157	-14,0784
10	108	113,824	5,82382
15	24,2	43,8064	19,6064
20	108	117,901	9,90068
25	108	106,511	-1,48867
30	108	103,159	-4,84137
35	108	105,549	-2,45109

Рисунок 3.5. Аналіз відхилень прогнозованих даних від фактичних для змінної «Тривалість життя».

Ще одним важливим способом оцінки отриманих результатів є записи таблиці, які зображені на рис. 3.5: значення ID - це унікальні ідентифікатори або тимчасові мітки; фактичні значення - це фактичні значення цільової (прогнозованої) змінної, які виділені синім кольором; прогнозовані значення є пост-оброблені передбачення цільової змінної, які виділені червоним кольором.

Відхиленням мається на увазі різниця між прогнозованим значенням та фактичним.

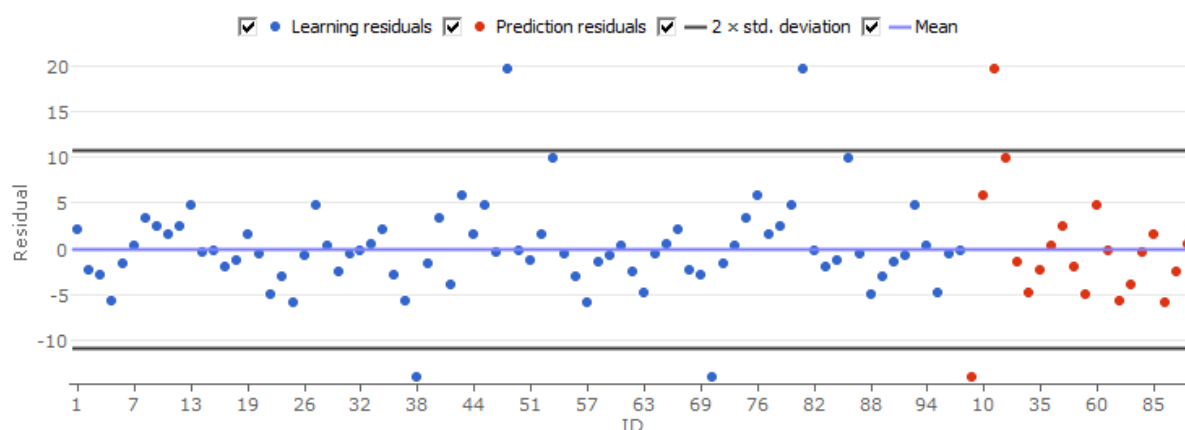


Рисунок 3.6. Аналіз залишків для змінної «Тривалість життя».

Незважаючи на те, що МГУА дозволяє будувати моделі, що містять тільки ті ознаки, які найсильніше впливають на динаміку вихідного ряду, необхідно провести аналіз залишків на їх залежність між собою.

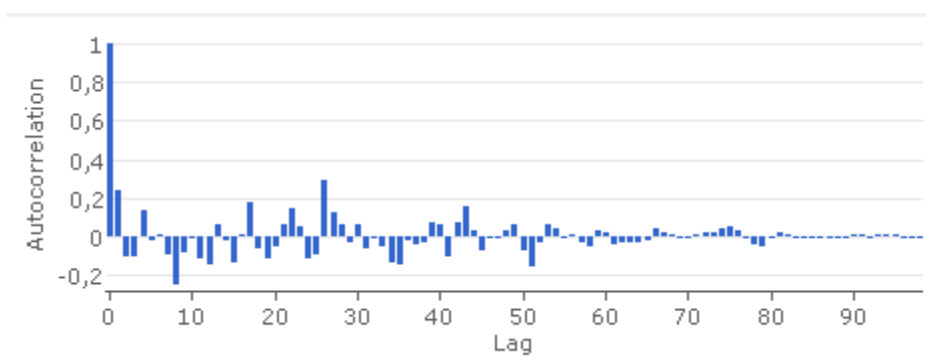


Рисунок 3.7. Автокореляційна функція для змінної «Тривалість життя».

За графіком автокореляційної функції залишків можна визначити адекватність моделі. Як видно з рис. 3.7, значення автокореляційної функції залишків після застосування МГУА загасають по експоненті.

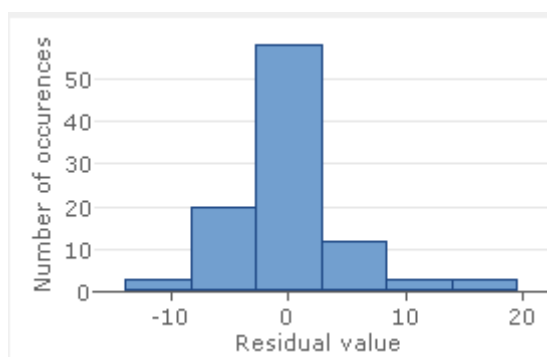


Рисунок 3.8. Графік гістограми для змінної «Тривалість життя».

Аналіз залишків по загальній моделі показав, що вони є випадковими і незалежними між собою, а за графіком гістограми можна говорити про те, що їх розподіл схожий з нормальним законом (рис. 3.8).

Фактичні значення цільової (прогнозованої) змінної виділені синім кольором, а прогнозовані значення виділені червоним кольором, як зображено на рис. 3.9.

ID	Фактические	Прогноз	Отклонение
91	17,6	29,3957	11,7957
92	108	113,183	5,18316
93	15,5	19,2819	3,78192
94	23,2	8,92481	-14,2752
96	18,8	8,79081	-10,0092
97	19,6	9,35762	-10,2424
98	108	116,256	8,25607
5	14,3	18,5811	4,28111
10	108	109,32	1,32041
15	19,6	18,9933	-0,606663
20	19,9	17,0777	-2,82234
25	17,6	29,3957	11,7957
30	18,8	8,79081	-10,0092
35	18,6	38,7957	19,6957

Рисунок 3.9. Аналіз відхилень прогнозованих даних від фактичних для змінної «Час до початку прогресії»

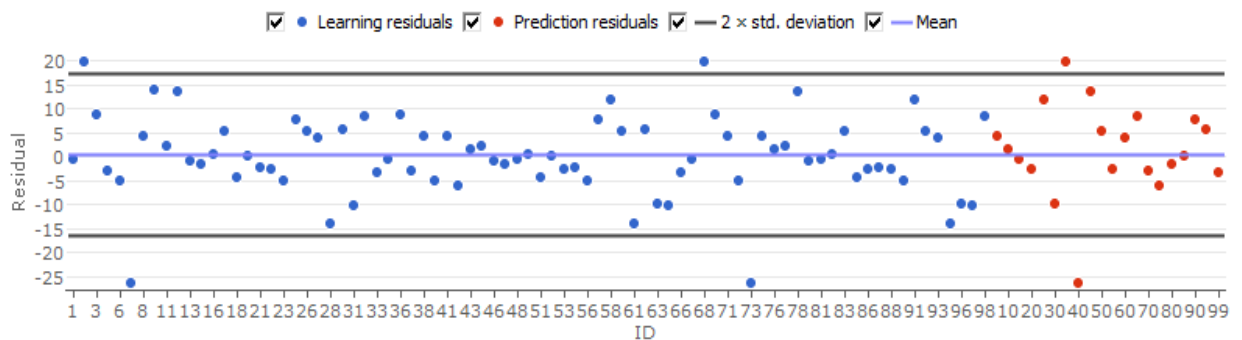


Рисунок 3.10. Аналіз залишків для змінної «Час до початку прогресії»

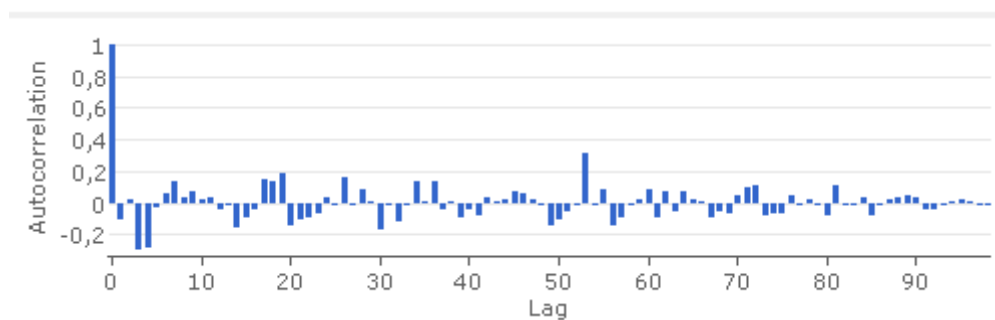


Рисунок 3.11. Автокореляційна функція для змінної «Час до початку прогресії захворювання».

Часна автокореляційна функція має від'ємний викид на першому лагу, при цьому інші значення лежать в межах довірчого інтервалу. А сама функція має вигляд синусоїди (рис. 3.11).

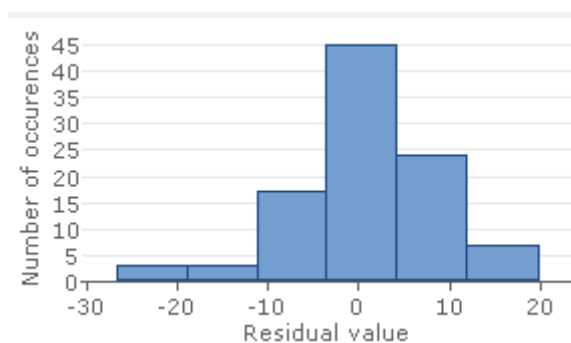


Рисунок 3.12. Графік гістограми для змінної «Час до початку прогресії захворювання».

Вищенаведені рис. 3.9 – 3.12 демонструють гарну відповідність фактичних даних і даних, передбачених за допомогою моделей. Дослідження автокореляційної функції залишків показує, що залишки досить слабо корельовані між собою, і, таким чином, побудовані прогнозні моделі досить адекватно описують вихідні часові ряди. Тому отримані моделі можуть використовуватися для прогнозування часу до початку прогресії захворювання.

### 3.6. Алгоритм розрахунку оптимальної схеми лікування

Основною задачею лікаря при проведенні терапії є підбір оптимальної схеми лікування при індивідуальній роботі з пацієнтом.

Проте, на сьогоднішній день це не так просто і причиною цього є складність у підборі наступних факторів: обрання режиму терапії, визначення конкретних компонентів, фіксації тривалості лікування, аналіз історії хвороби, оцінка ефективності наданого лікування та якість життя хворої після проведеного лікування.

Так, наприклад, правильність призначення оптимального лікування пацієнтам з раком молочної залози в лікарнях США без застосування ІТ-технологій не перевищує 50%. Простіше кажучи, кожен другий онкологічний хворий отримує далеко не ідеальну медичну допомогу. А ось



за допомогою інформаційних систем підтримки прийняття рішень точність призначення оптимального лікування становить 90%. Пояснюється це тим, що комп'ютерна програма враховує найменші нюанси з медичної карти хворого і його генетичну інформацію. При цьому лікар може зі свого облікового запису вносити в комп'ютерну систему додаткову інформацію.

На рис. 3.13 наведено блок-схему алгоритму, за допомогою якого швидко і ефективно можна розрахувати оптимальний підхід лікування. Даний підхід має бути таким, щоб мінімальним використанням існуючих методів лікування досягнути максимальної тривалості життя хворої і збільшити час до настання рецидиву захворювання.

Першим етапом являється пошук усіх можливих комбінацій методів лікування. Так як всього представлено п'ять видів лікування, а саме хірургічне втручання, променева терапія, гормонотерапія тамоксіфеном, золодексом та проведення оварієктомії, то за елементами комбінаторики підносимо 2 у п'яту степінь. Отримуємо 32 можливих варіанти, в той час комбінація, де не використовується жоден з методів лікування, не розглядається взагалі.

Далі за отриманими математичними моделями прогнозування розраховуємо значення Y1 та Y2 для кожної з комбінацій, які вносимо в таблицю даних. Використовуючи запит SQL, знаходимо максимальне значення часу тривалості життя (Y1) та максимальне значенні часу до початку рецидиву (Y2).

```
// find max value in Y1 and Y2 columns
SQLiteDiplom.sqlite_cmd.CommandText = "SELECT MAX(Y1) as y1, MAX(Y2) as y2 FROM
GeneralResult" ;
SQLiteDiplom.sqlite_datareader = SQLiteDiplom.sqlite_cmd.ExecuteReader();

while (SQLiteDiplom.sqlite_datareader.Read()) // Read() returns true if there is still a
result line to read
{
    bestY1 = Convert.ToDouble( SQLiteDiplom.sqlite_datareader[ "y1" ].ToString());
    bestY2 = Convert.ToDouble( SQLiteDiplom.sqlite_datareader[ "y2" ].ToString());
    //MessageBox.Show("Y1 max: " + bestY1.ToString() + " Y2 max: " + bestY2.ToString());
}
```

Кожному знайденому максимальному значенню присвоюємо межу 100%, яка буде виступати початковим порогом. З усієї таблиці даних

необхідно відібрати ті записи, які задовольняють двом умовам: використання у схемі призначеного лікування лише одного виду гормонотерапії (якщо тип пухлини не є гормоночутливим, то ефективність такого виду терапії знижується) та відображення тих комбінацій, при яких  $Y$  перевищують встановлені порогові значення.

```
// calculate new boundary values for y1 and y2
tmpY1 = (bestY1 / 100 * percent).ToString().Replace(    ", " , "" );
tmpY2 = (bestY2 / 100 * percent).ToString().Replace(    ", " , "" );

SQLiteDiplom.sqlite_cmd.CommandText =
    "select * from GeneralResult where y1 >= " + tmpY1 + " and y2 >= " + tmpY2 +
    " and ((x13 == 1 and x14 == 0 and x16 == 0) or (x13 == 0 and x14 == 1 and x16 == 0)
or (x13 == 0 and x14 == 0 and x16 == 1));" ;
```

Якщо не знайдено записів, які задовольняють умовам, порогове значення зменшується на 2% і відбувається знову пошук задовольняючих комбінацій. Якщо вибрано декілька варіантів, то обираємо ту схему лікування, в якій застосовується менше методів, оскільки, якість життя пацієнтки також залежить від побічних дій, викликаних тим самим лікуванням РМЗ.

Після вибору оптимальної схеми лікування виводиться заключення про перебіг захворювання, а саме показники орієнтовного часу тривалості життя пацієнтки, орієнтовного часу до початку рецидиву та характеристика метастатичної прогресії.

```
string ans = "    Для поточної пацієнтки уло розраховано наступні показники: \n";
ans += "    Ризик летальності: " ;
ans += ( Math.Round(lastY1, 0) > bestY1 / 2) ?    "ні. " : "так. " ;
ans += "Орієнтовний розрахований час життя " + Math.Round(lastY1, 0).ToString() + "
mic. \n";
ans += "    Ризик виникнення рецидиву: " ;
ans += ( Math.Round(lastY2, 0) > bestY2 / 2) ?    "ні. " : "так. " ;
ans += "Орієнтовний час до початку прогресу " + Math.Round(lastY2, 0).ToString() + "
mic. \n";
ans += "\n    Рекомендовано наступний підхід у лікуванні: \n";
ans += "\n    Характеристика метастатичної прогресії: ";

MessageBox.Show(ans, "Результат");
}
```

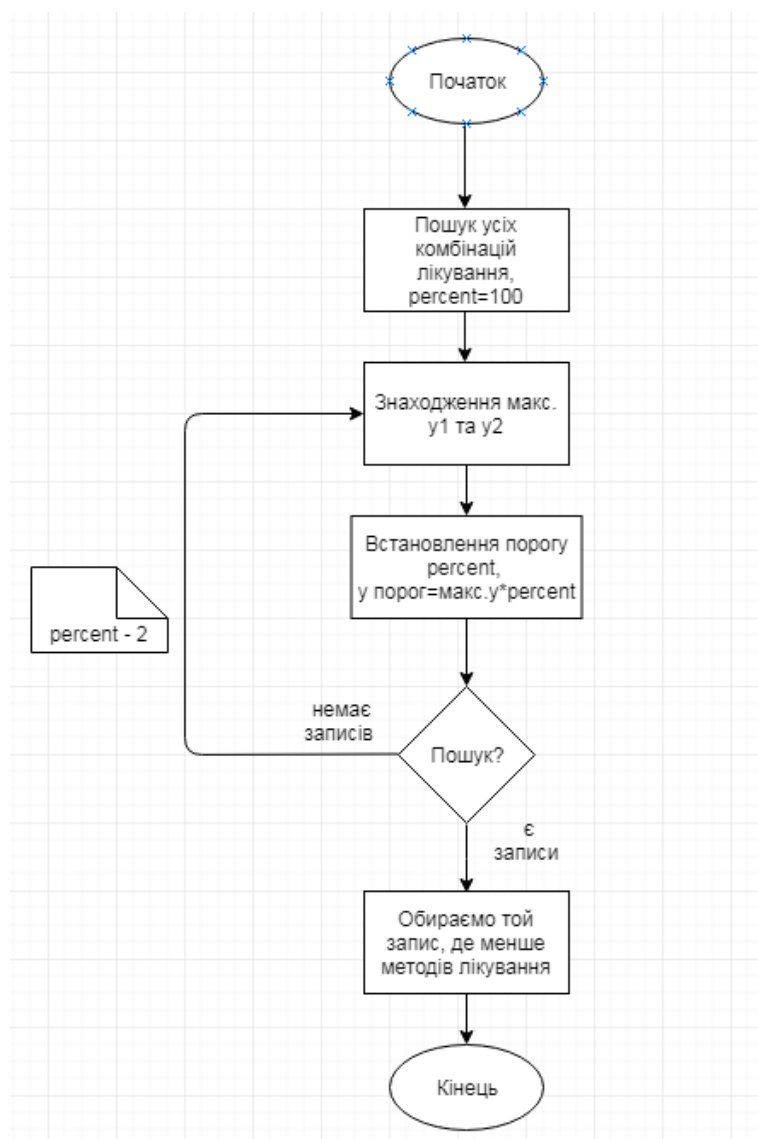


Рисунок 3.13. Алгоритм розрахунку оптимальної схеми лікування.

### Висновки до розділу 3

Проведений кореляційний аналіз засобами SPSS Statistics показав, що високий ризик виникнення метастазування РМЗ у інші органи корелює з рецепторним статусом стероїдних гормонів, високим рівнем ФНП та КСФ-1 в кістковому мозку та в периферичній крові хворих на РМЗ та підвищеною наявністю у крові онкомаркера СА 15-3.

Було обрано найбільш інформативну модель. За розрахованими значеннями та за встановленими умовами віднесення до певного класу, підраховано кількість правильно класифікованих значень по кожній з

моделей. З вищенаведених розрахунків зроблено висновки про те, що модель МГУА виявилась найбільш точнішою, оскільки з 20-и записів правильно передбачила наявність метастатичної прогресії у 20 (двадцяти) пацієнтів, обраних для екзамену. Модель продемонструвала високі показники точності при її перевірці на незалежній екзаменаційній вибірці (95,0% правильно класифікованих значень).

Оскільки, отримані коефіцієнти детермінації для обох регресійних моделей вище 90%, то зроблено висновок про їх адекватність, працездатність і забезпечення найменшого відхилення модельованих даних від відомих статистичних значень, а, отже, моделі, побудовані методом МГУА, рекомендуються для прогнозування.

Отримані результати доцільно використовувати при розробці інформаційної системи підтримки прийняття рішень лікарем-онкологом. Відомості про те, наскільки високий ризик рецидиву раку грудей на ранній стадії, дозволяють лікарям прийняти рішення про необхідність призначення хіміотерапії або іншого додаткового лікування для зниження ймовірності рецидиву після хірургічного втручання.

## **РОЗДІЛ 4**

### **РОЗРОБКА ІНФОРМАЦІЙНОЇ СИСТЕМИ ДЛЯ ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ РМЗ ПІСЛЯ ПРОВЕДЕНОГО ЛІКУВАННЯ**

#### **4.1. Проектування системи для прогнозування перебігу РМЗ після проведеного лікування**

При створенні або проектуванні програми спочатку проектується архітектура системи програми, а потім проводиться детальне проектування програми. Цей етап робить процедурний опис програми, а також, вибирає і оцінює алгоритм реалізації кожного окремого модуля. Одночасно з проектуванням бази даних виконується опис процесів, щоб в результаті отримати специфікації усіх модулів ІС підтримки прийняття рішень.

Однією з ключових цілей побудови процесів являється відображення функціоналу, що був ідентифікований при аналізі, у модулі ІС. На етапі проектування таких модулів виокремлюють програмні компоненти, такі як: меню, зовнішній вигляд вікон, гарячі кнопки та їх функції. Етап проектування завершується розробкою технічного проекту МІС. Кінцевими продуктами етапу є схема бази даних і набір специфікацій модулів системи.

Саме на проектуючому етапі додатково виконується створення архітектури ІС підтримки прийняття рішень, що включає в себе вибір платформи й операційної системи.

##### **4.1.1. Вибір програмного середовища для розробки ІС**

Для найкращого вирішення поставлених задач середовищем розробки було обрано Visual Studio 2017 та мову програмування С#. Середовище містить розвинений редактор коду, конструктори зі зручним для користувача інтерфейсом, вбудований відладчик і безліч інших засобів, що спрощують розробку додатків на базі мови і .NET Framework. Visual Studio включає в себе редактор форм для спрощення створення

графічного інтерфейсу додатку, веб-редактор, дизайнер класів і схеми бази даних.

Мова C# призначена для простого, сучасного та універсального об'єктно-орієнтованого програмування. Мова і його реалізація повинні забезпечувати підтримку програмного забезпечення інженерних принципів, таку як: сильний тип перевірки, масив перевірки границь, виявлення спроб використовувати неініціалізовані змінні і автоматичний збір сміття. Мова призначена для використання при розробці програмних компонентів, придатних для розгортання в розподілених середовищах. Портативність дуже важлива для вихідного коду і програмістів, особливо тих, які вже знайомі з мовами C і C++. Підтримка інтернаціоналізації також дуже важлива. Мова C# має бути придатною для створення програмного забезпечення для розміщених і вбудованих систем, починаючи від дуже великих, які використовують складні операційні системи, аж до найменших, які мають виділені функції. Хоча додатки C# призначені бути економічними щодо пам'яті і потужності обробки вимог, мова не була призначена для того, щоб конкурувати безпосередньо за продуктивністю і розміром з C або Асемблером.

#### **4.1.2. Модель життєвого циклу**

Моделлю, що включає в себе процеси та задачі, які в свою чергу охоплюють розробку, імплементацію та відслідковування програмного продукту прийнято називати моделлю життєвого циклу програми. Дана модель розповсюджується на всі етапи існування системи, починаючи від висунення вимог і закінчуючи завершенням її використання.

Серед процесів, що направлені на ескалацію функціональної потужності та поетапне впровадження всієї системи, можна виділити процес розробки інкрементної моделі [44]. Однією з ключових переваг даного підходу є безпосередній вплив на зменшення витратного потенціалу, що має місце при досягненні необхідного продуктивного рівня. Це дозволяє прискорити створення системи функціонування

планових процесів. Ключову роль в цьому відіграє принцип, який базується на компонуванні стандартних блоків. Саме це служить платформою для контролю розробки вимог, що мають тенденцію до змін (рис. 4.1).

До основних плюсів інкрементної моделі ЖЦ можна віднести:

- відсутність необхідності в попередній витраті ресурсів, що можуть стати потрібними в процесі розроблення проекту, так як це дозволить, в першу чергу, зосередитись на розробці та реалізації ключового функціоналу, в тому числі, функцій з груп високого ризику;
- як результат, при імплементації кожного інкременту отримується функціональний продукт;
- за допомогою раціонального розподілу проблеми, система дозволяє відійти від громіздких переліків вимог, які висувуються розробникам.
- заощадження грошових витрат при поставці програмного продукту;
- акселерація початкового графіку поставки згідно до вимог зростаючого ринку;
- мінімізація ризику невдалих спроб та змін вимог;
- економія часу при розробці кожного інкременту дозволяє покращити контроль і вплив на потреби клієнта.
- поява можливості визначення клієнтом головних переваг продукту на більш ранніх стадіях розробки;
- уникнення концентрації ресурсів на одному глобальному проекті і їх поділ на менші інкременти;
- отримання користувачем інформації про інкременти більш ранніх етапів дозволяє покращити сприйняття вимог щодо інкрементів, які виникають на наступних етапах [48].



Рисунок 4.1. Схема інкрементної моделі ЖЦ.

#### 4.1.3. Основні модулі інформаційної системи

На рис. 4.2 зображені основні модулі комп'ютеризованої системи у вигляді ієрархічної структури. Ієрархія — це розташування частин та елементів у порядку від вищого до нижчого. Суцільні лінії позначають обов'язкові блоки, а пунктирні лінії – необов'язкові.

До складу модульного проектування входять наступні концепції:

- в кожен модуль закладено реалізацію єдиного незалежного функціоналу;
- в кожному модулі існує по одній точці входу та виходу;
- прагнення до зменшення розміру кожного модуля;
- етап проектування та програмна реалізація кожного модуля можуть бути виконані різними програмістами та окремо протестовані;
- структурою системи являється набір модулів.

Такий підхід дозволяє розбити велику систему на більш раціональні частини, що створюються різними програмістами в однаковий проміжок часу. В кожному модулі закладається по одному функціональному параметру. Невеликий розмір модуля надає змогу проводити ретельне



тестування з чітким контролем та управлінням. По завершенню процесів кодування та тестування настає етап інтеграції і подальшої перевірки всієї системи в цілому. Основна задача виявити та налаштувати той модуль, в якому спостерігається певна дисфункція. Також очевидними перевагами можна назвати легке написання і тестування програм, включаючи зменшення грошової вартості по їх інформаційній підтримці.

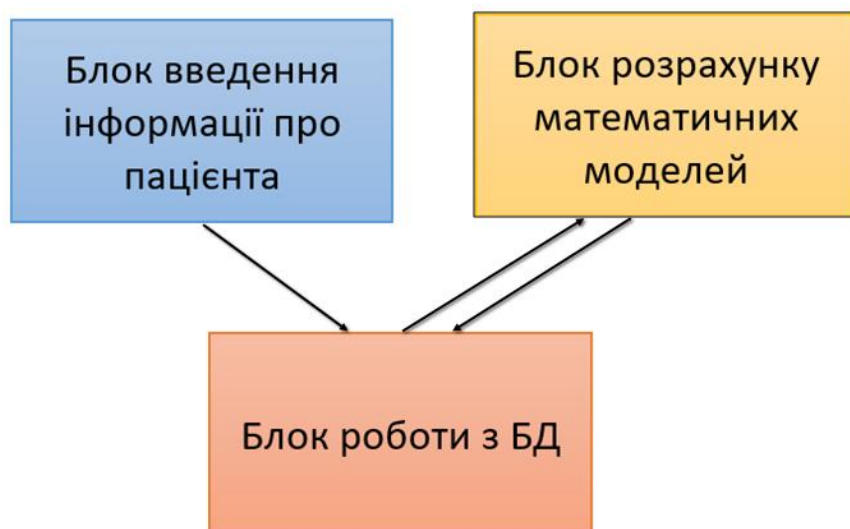


Рисунок 4.2. Основні модулі (блоки) ІС.

#### 4.1.4. Контекстна діаграма

Діаграми верхніх рівнів ієрархії (контекстні діаграми) [46] пояснюють головні процеси або підсистеми інформаційної системи за допомогою входів й виходів (рис. 4.3).

Входи: дані пацієнтки (клінічні ознаки, рівні онкомаркерів та цитокінів).

Виходи: заключення про перебіг захворювання (орієнтовний час тривалості життя, орієнтовний час до виникнення рецидиву, індивідуальна схема лікування та прогноз поширення метастаз у інші органи пацієнтки).

Управління: технічне завдання, керівництво користувача.

Механізми: Visual Studio 2017, математичні моделі прогнозування (регресійні моделі та модель класифікації).

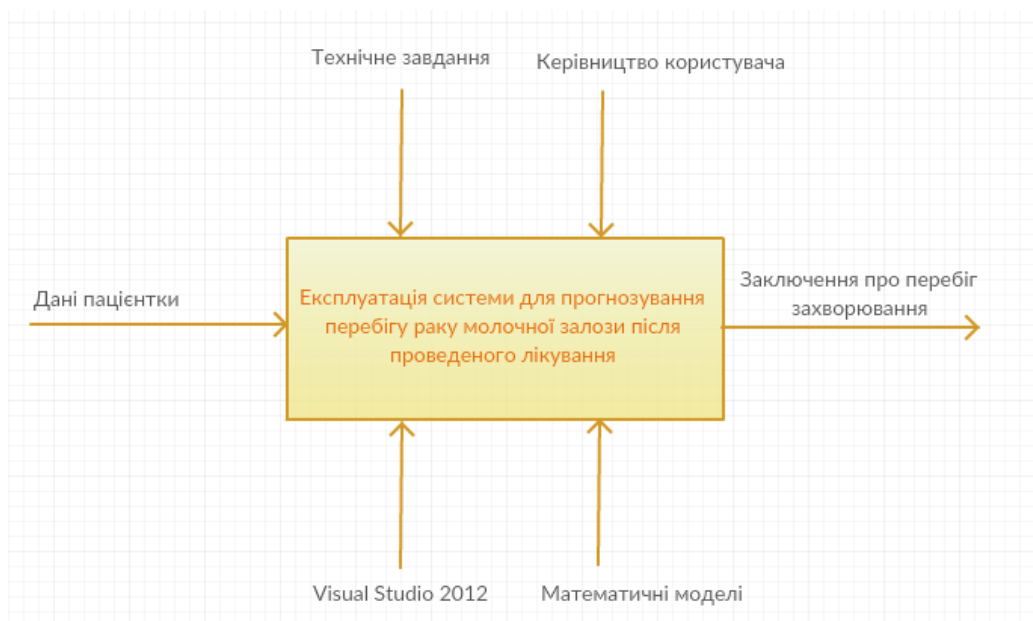


Рисунок 4.3. Контекстна діаграма.

#### 4.1.5. Діаграма варіантів використання

Діаграми варіантів використання [47] (usecase diagrams) використовуються для відображення сценаріїв використання системи (usecases) та користувачів системи (actors), які використовують її функції.

Актором діаграми варіантів використання, представленої на рис. 4.4, виступає лікар-експерт. Він може виконати наступні сценарії: авторизуватися (або увійти до кабінету, якщо вже створено обліковий запис) та внести історію хвороби пацієнтки, тобто її клінічні ознаки та результати досліджень.

Після внесення вхідних даних хворої представляється можливість розрахунку математичних моделей прогнозування. Вбудовані моделі допомагають визначити орієнтовний час тривалості життя хворої, орієнтовний час до виникнення рецидиву захворювання, персоніфіковану схему лікування та прогноз поширення метастаз у інші органи пацієнтки. За бажанням отримані результати можливо зберегти до бази даних.

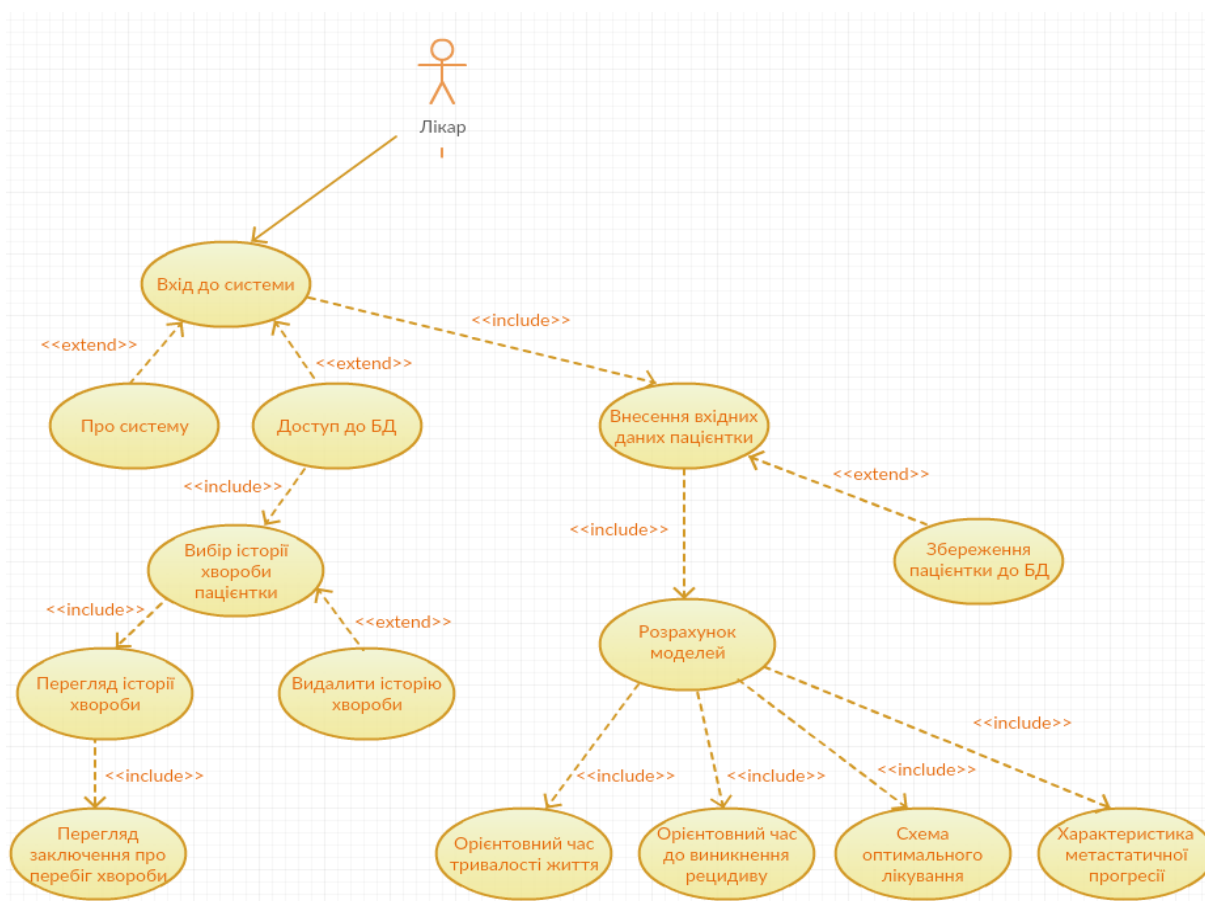


Рисунок 4.4. Діаграма варіантів використання.

Також актор «Лікар» може виконувати і специфічні операції, наприклад, переглянути інформацію про саму систему та ознайомитися з її функціоналом або отримати доступ до єдиної бази даних усіх збережених пацієнток. З БД лікар-експерт може обрати запис, який його цікавить та переглянути потрібні показники/результати або при необхідності його видалити.

#### 4.1.6. Діаграма компонентів

Нижче (рис. 4.5) представлена діаграма, що відображає фізичну структуру системи, яка називається діаграмою компонентів.

На основі принципу встановлення зв'язків між компонентами програми (серед таких є вихідний, бінарний та виконуваний код) діаграма компонентів створює платформу до побудови архітектури розроблюваної системи.

Відповідність компонентів файлу витримується у багатьох середовищах розробки. Взаємозалежність компонентів відображається за допомогою пунктирних стрілок, що служать з'єднувальними структурними одиницями при компонованні модулів в єдину систему.

До головних елементів, що формують графіку діаграми є інтерфейси, компоненти та їх взаємозалежності.

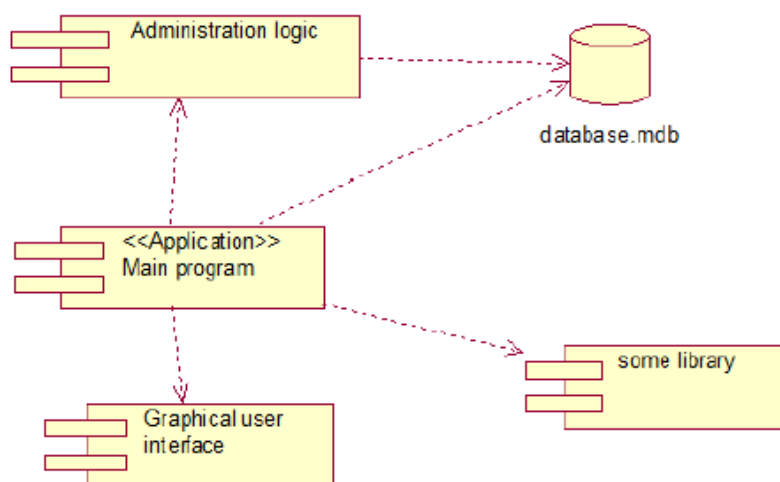


Рисунок 4.5. Діаграма компонентів системи.

Основними користувачами даних діаграм виступають ті учасники проекту, в зону відповідальності яких підпадає компіляція системи.

Діаграма компонентів ілюструє порядок компілювання усіх компонентів, а також ті, які плануються до створення системою. Особлива необхідність в цій діаграмі виникає там, де розпочинається генерування коду.

Як видно з рисунка, система складається з компонентів програмної логіки - «MainProgram» який, як випливає з назви, реалізує програмний компонент системи та «Administration logic» і «GUI», який відповідає за роботу та інтерфейс системи відповідно. Так само видно зв'язок між програмою і базою даних.

#### 4.1.7. Спосіб збереження даних інформаційної системи

Бази даних в останній час увійшли майже в кожну сферу діяльності людей та визначають фундамент комп'ютерної системи та її інформаційних процесів. На практиці, як правило, необхідно вирішувати завдання з використанням електронних таблиць і текстових процесорів.

Відомо, що програмне забезпечення, яке встановлюється на ПК для таких баз даних, увійшло в інформаційні технології давно. Проте, спочатку такі ПЗ містили елементарний функціонал, який включав в себе збереження даних і не мав інструментів для створення додатків. До того ж вони були громіздкі та важкі для сприйняття, навіть людьми, які якісно розбиралися в роботі комп'ютера. Це відбувалося допоки не було отримано орієнтованих на користувача програмних додатків.

SQLite - це вбудована реляційна база даних, з відкритим вихідним кодом. Тобто вона не використовує звичну модель роботи бази даних клієнт-сервер і не є окремим працюючим процесом. При такому підході база даних SQLite (з усіма таблицями) являє собою звичайний текстовий файл, який можна розташувати в зручному місці.

Основні переваги бази даних SQLite:

- Самодостатність - базі даних SQLite не потрібно окремий сервер для роботи. Движок SQLite вбудовується прямо в додаток і вимагає тільки доступ до файлів.
- Простота - встановлення та налаштування нової бази дуже проста і не потрібне втручання системних адміністраторів.
- Вбудованість - не потрібна установка додаткового програмного забезпечення.
- Надає як процедурний, так і об'єктно-орієнтований інтерфейс для роботи.
- Висока продуктивність - движок споживає дуже мало ресурсів і не витрачається час на відправку даних до окремого виділеного сервера.

## 4.2. Робота інформаційної системи підтримки прийняття рішень

Основні складові програми, що були створені з використанням програмних файлів і класів та функцій зв'язаного коду:

1) `Form1.cs` – початкова форма входу до інформаційної системи. `MainWindow.cs` – програмний файл, який виконується першим після запуску програми. Він встановлює підключення з наявною базою даних пацієнтів, дозволяє виконати вхід користувача (лікаря-експерта) до системи для подальшої роботи з історіями хвороб пацієнтів. `Form1.Designer.cs` – програмний файл, в якому закладений увесь зовнішній вигляд програми та дизайн.

2) `Registration_form.xaml.cs` – даний файл дозволяє створити новий обліковий запис користувача системи для подальшого її використання.

3) Програмний файл `SQLiteDiplom.cs` дозволяє реалізувати підключення до бази даних пацієнтів, виконати відображення наявних даних усіх пацієнтів та пошук конкретного пацієнта за унікальним номером хворої. Реалізує можливість додавання нової історії хвороби до бази даних та використання модулю прогнозування.

4) `public void loadPatient(int flag, string param)` – функція, яка завантажує інформацію про пацієнтів у таблицю. Якщо `flag = 0`, то завантажуються всі пацієнти, які є в БД на поточний момент. Якщо `flag = 1` – завантажуються тільки ті пацієнтки, які починаються з рядка, яка вказана у змінній `param` (запит в SQL за допомогою `LIKE param%`).

5) `private void BtnDetailInfo_Click (object sender, EventArgs e)` – функція, яка виводить інформацію стосовно обраної пацієнтки з таблиці.

6) `private void labelExit_LinkClicked (object sender, LinkLabelLinkClickedEventArgs e)` – функція, яка викликається при спробі вийти з облікового запису.

7) `private void BtnContinue_Click (object sender, EventArgs e)` – функція, яка реалізується зі сторінки "Реєстрації". Якщо користувач ввів всю інформацію, він натискає продовжити і повертається на сторінку "Авторизації" з уже попередньо заповненими полями логіну і пароллю.

8) `private void BtnExit_Click (object sender, EventArgs e)` – функція, яка спрацьовує при скасуванні реєстрації. Користувач повертається на сторінку "Авторизації" в системі.

9) `private void BtnRegistration_Click (object sender, EventArgs e)` – функція, яка спрацьовує при натисканні на кнопку "Зареєструватися" зі сторінки "Авторизації". Після натискання на неї, користувачеві відображається сторінка реєстрації.

10) `private void BtnCalculateModel_Click (object sender, EventArgs e)` – функція, яка викликається при натисканні на кнопку "Розрахувати моделі". Це основна функція програми. Всередині тіла функції відбувається побудова основної логіки програми, розрахунок моделей за вказаними параметрами. У даній функції розраховуються всі можливі комбінації лікування пацієнтки п'ятьма методами: гормонотерапія (тамоксифен, золодекс, оваріектомія), хірургічне втручання та променева терапія.

11) `private void findRecords ()` – всередині цієї функції відбувається пошук найбільш оптимального лікування пацієнтки з розробленою власною логікою максимізації і мінімізації відповідних показників пацієнтки. Після цього виводиться повідомлення про необхідне заключення, а дані можна зберегти в БД після натискання кнопки «Зберегти пацієнта».

12) `private void BtnLogin_Click (object sender, EventArgs e)` – функція, яка спрацьовує при спробі авторизуватися у системі.

13) `private void розрахунокМоделейToolStripMenuItem_Click (object sender, EventArgs e)` – функція, яка відображає вкладку, де

користувачеві необхідно ввести всі необхідні дані про пацієнтку, перш ніж розраховувати моделі.

14) `private void переглядУсіхПацієнтівToolStripMenuItem_Click (object sender, EventArgs e)` – функція, яка показує вкладку, на якій відображаються всі пацієнтки.

15) `private void BtnSavePatient_Click (object sender, EventArgs e)` - функція, яка спрацьовує при спробі зберегти пацієнтку в БД після розрахованої схеми лікування для нього.

16) `private void txtFindPatient_TextChanged (object sender, EventArgs e)` - функція, яка спрацьовує при пошуку конкретної пацієнтки за № пацієнтки.

Щоб встановити інформаційну систему підтримки прийняття рішень на персональний комп'ютер лікаря-експерта, необхідно розмістити папку «Prognosys BrC» у будь-якому розділі жорсткого диску (рис. 4.6).

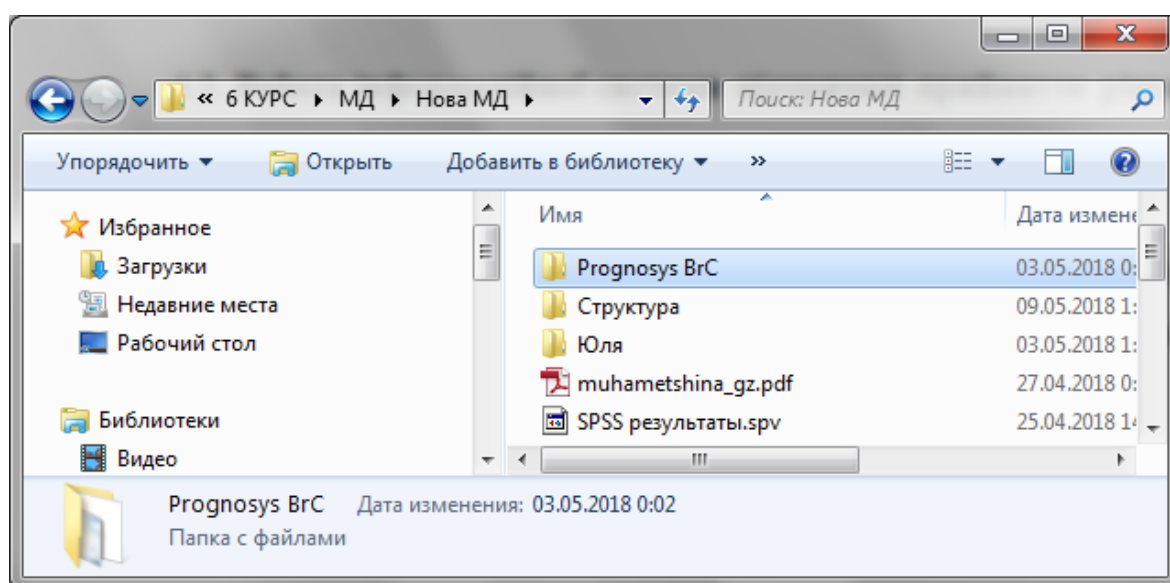


Рисунок 4.6. Місце розміщення папки «Prognosys BrC».

ПП має власний інтерфейс і може використовуватись в установах науково-дослідних інститутів та приватними особами для полегшення



роботи лікарів, їх мобільності та вдосконалення функціональних можливостей щодо аналізу та прогнозування.

Інтерфейсом користувача прийнято називати такий вид інтерфейсів, в якому існує для співпраці дві сторони – це людина та пристрій. Визначає собою набір засобів і методів для їх опрацювання, які допомагають кінцевому користувачеві взаємодіяти з різноманітними глобальними комп'ютерними системами та пристроями.

Етап створення прикладного призначеного для користувача інтерфейсу є важливою складовою при розробці інформаційної системи, так як програма розробляється для забезпечення роботи користувача, тобто для того, щоб він, за допомогою комп'ютерної програми, швидше, надійніше і якісніше вирішував свої виробничі завдання. Інтерфейс дає користувачеві зрозумілість, наочність роботи з системою підтримки прийняття рішень.

Для побудови призначеного для користувача інтерфейсу був обраний тип інтерфейсу з головною і підлеглими формами. У цьому випадку на формі може розташовуватися безліч вкладок, кожна з яких відображає потрібну інформацію. Створено різні форми, перехід до яких здійснюється за допомогою пунктів меню або кнопок.

Оскільки, інтерфейс має бути простим та зрозумілим для користувача, було застосовано ряд найбільш простих функціональних елементів та розділення «смыслових зон» для полегшення візуального сприйняття інформаційної системи користувачем. Вибір кольорів було обрано таким способом, щоб вони не втомлювали очі під час тривалої роботи з системою.

Головна форма програми містить в собі форму входу до системи, за допомогою якої можна перейти на інші форми. Для цього необхідно ввести коректний логін та пароль користувача, так, як зображено це на рис. 4.7.



Рисунок 4.7. Форма авторизації для подальшої роботи з ІС.

Конфігурація представляє набір умов і властивостей, які виконуються системою. Для її установки необхідно виконати процедуру реєстрації і зайти в адміністративний інтерфейс управління системою.

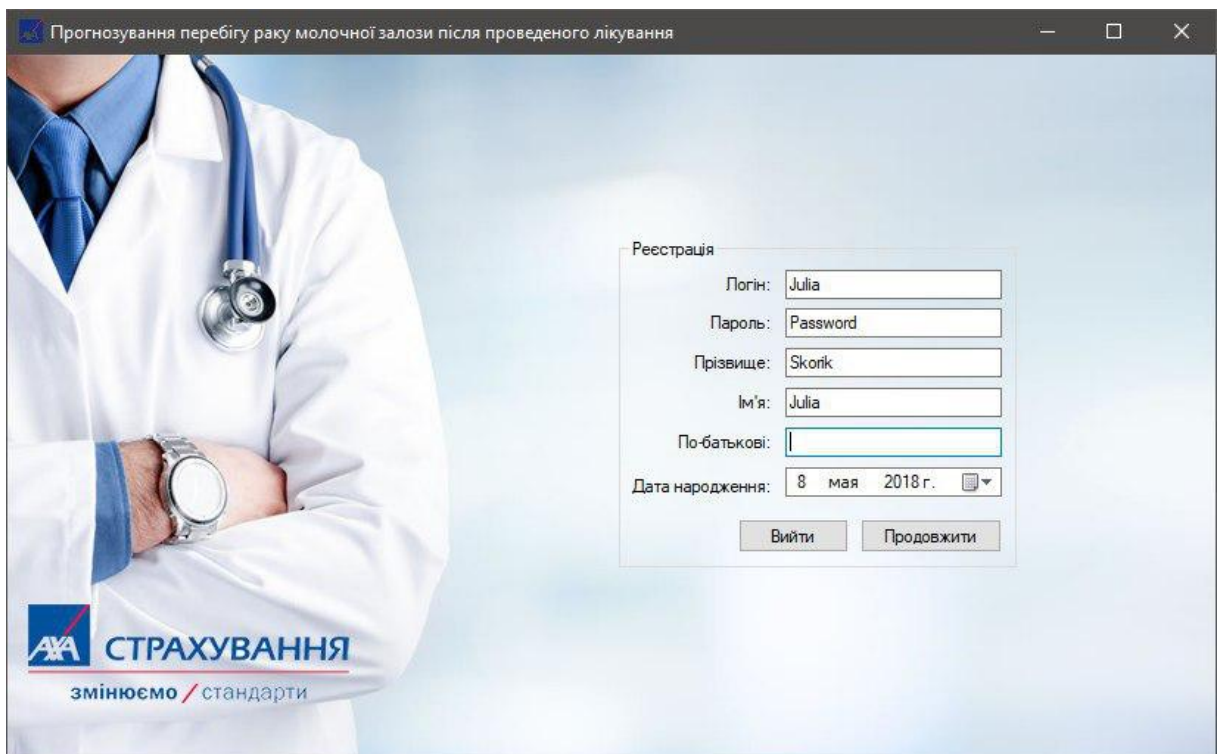


Рисунок 4.8. Форма реєстрації для подальшої роботи з ІС.

Натиснувши кнопку «Зареєструватися» можна створити новий обліковий запис, ввівши наступну інформацію: логін, пароль, прізвище, ім'я та по-батькові лікаря-експерта, якому надано дозвіл працювати з даною СППР, дату народження. В якості логіну користувача і пароля вводяться облікові дані, які користувач зазначає самостійно. В даному випадку, ім'ям користувача є «Julia», а паролем - «Password» (рис. 4.8).

Натиснувши кнопку «Продовжити», з'являється можливість подальшої роботи з системою. Натиснувши на «Вихід», програма завершить свою роботу.

Після введення правильної комбінації імені користувача та пароля, відбудеться перенаправлення на головну сторінку функціонального розділу.

Система підтримки прийняття рішень має широкий набір функцій:

- збирання, реєстрація, структуризація і створення інформаційного простору;
- підтримка прийняття рішень;
- зберігання і пошук інформації за базою даних SQLite;
- інформація про систему.

Розглянемо панель управління більш детально за допомогою рис. 4.9. У найнижчому куту ліворуч розміщено логотип системи, а саме логотип страхової компанії, для якої система попередньо розроблялася.

Зверху розміщений головний рядок меню, який складається з двох елементів, а саме: розрахунок моделей та перегляд усіх пацієнтів. Першим етапом є заповнення всіх полів представлених вкладинок. Після вводу усіх даних, які відображені у табл. 4.1, є варіант або зберегти пацієнтку, або все таки продовжити розрахунок.

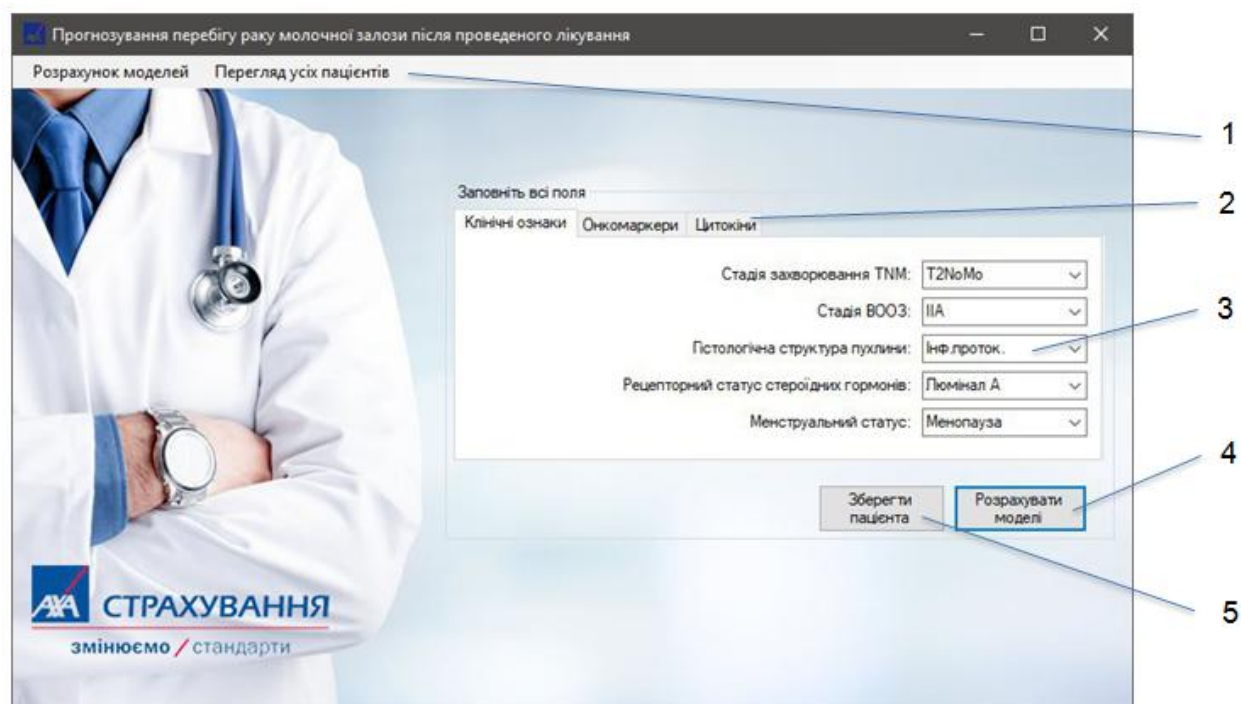


Рисунок 4.9. Головне вікно системи після успішної авторизації: 1 – меню; 2 – внесення вхідних даних пацієнтки за групами; 3 – поле для вибору ознаки; 4 – кнопка з функцією розрахунку прогностичних моделей; 5 – кнопка з функцією збереження пацієнтки до єдиної БД.

Таблиця 4.1

### Необхідні дані для розрахунку моделей системою

Вкладка	Змінні
Клінічні ознаки	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Стадія захв. TNM</li> <li>- Стадія BOOЗ</li> <li>- Гістологічна структура пухлини</li> <li>- Рецепторний статус стероїдних гормонів</li> <li>- Менструальний статус</li> </ul>
Онкомаркери	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Статус HER 2\neu</li> <li>- Рівень СА 15-3 (ед/мл, норма до 28)</li> </ul>
Цитокіни	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ФНП в ПК(-) (фактор некрозу пухлин в периферичній крові)</li> <li>- ГМ КСФ в ПК (фактор гранулоцитів і макрофагів в периферичній крові)</li> <li>- ФНП в КМ (-) (фактор некрозу пухлин в кістковому мозку)</li> <li>- ДПК в КМ (дисеміновані пухлинні клітини в кістковому мозку)</li> <li>- ГМ КСФ КМ (фактор гранулоцитів і макрофагів в кістковому мозку)</li> </ul>

Поля, які представлені у вигляді випадуючого списку, містять можливість вибору потрібної позиції, інші поля – можливість перевірки введених значень на потрапляння у зазначений діапазон.

На рис. 4.10 продемонстровано вікно помилки, так як користувач ввів показник рівня ГМ КСФ в КМ більше заданої верхньої границі, а саме 10000, що є абсолютно невірним.

Умови на граничні значення змінних (при вводі з клавіатури користувачем):

- фактор некрозу пухлин в ПК, пкг/мл – від -100 до 200.
- фактор некрозу пухлин в КМ, пкг/мл – від -300 до 500.
- фактор гранулоцитів і макрофагів в КМ, од/мл – від -400 до 700
- фактор гранулоцитів і макрофагів в ПК, од/мл – від -400 до 700
- рівень онкомаркера СА 15-3, од/мл – від 0 до 80 (рис. 4.11 та 4.13).

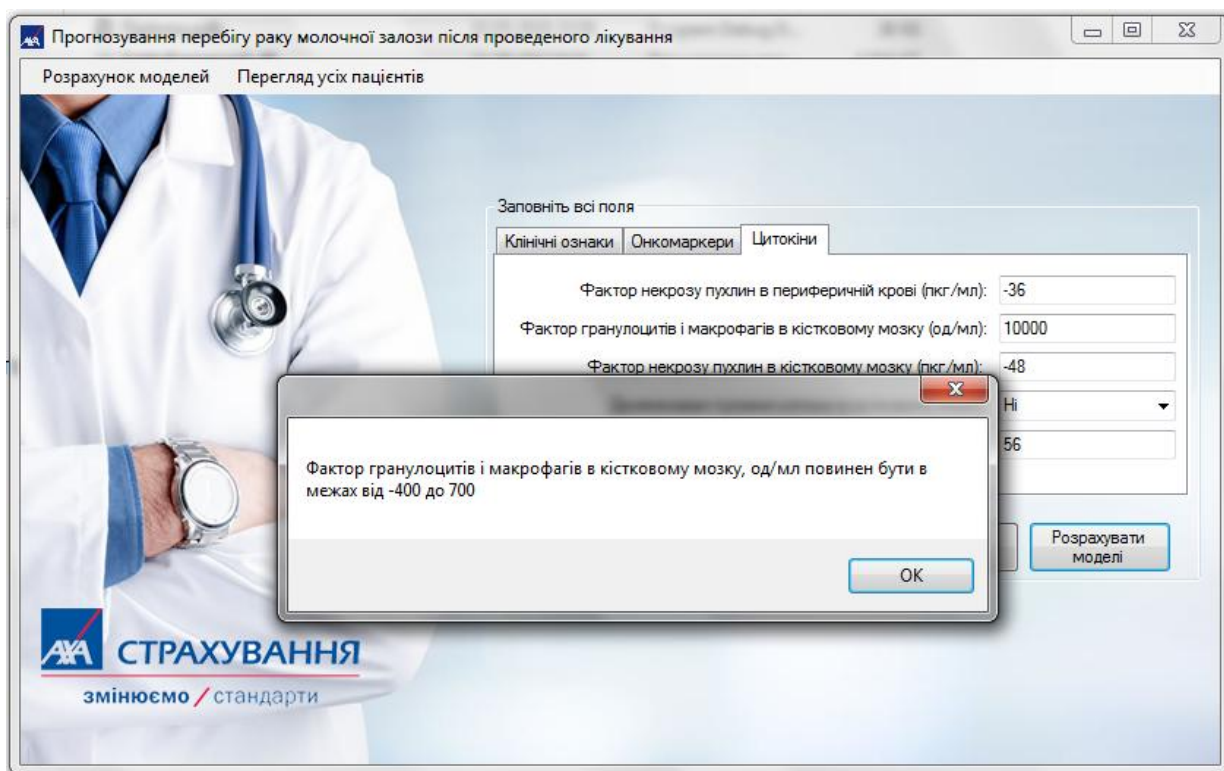


Рисунок 4.10. Перевірка на коректність введених даних.



Прогнозування перебігу раку молочної залози після проведеного лікування

Розрахунок моделей Перегляд усіх пацієнтів

Ласкаво просимо, Julia [Вийти](#)

Заповніть всі поля

Клінічні ознаки **Онкомаркери** Цитокини

Статус HER 2/neu:

Рівень CA 15-3 (ед/мл):

**АХА СТРАХУВАННЯ**  
змінюємо / стандарти

Рисунок 4.11. Вкладка для внесення показників онкомаркерів.

Якщо в поля внесено не усі дані, система відображає спливаюче вікно з повідомленням про помилку (рис. 4.12).

Прогнозування перебігу раку молочної залози після проведеного лікування

Розрахунок моделей Перегляд усіх пацієнтів

Заповніть всі поля

Клінічні ознаки Онкомаркери Цитокини

Фактор некрозу пухлин в периферичній крові (пкг/мл):

Фактор гранулоцитів і макрофагів в кістковому мозку (од/мл):

Фактор некрозу пухлин в кістковому мозку (пкг/мл):

Клітини в кістковому мозку:

Фактор некрозу пухлин в периферичній крові (од/мл):

**Заполните все данные!**

**АХА СТРАХУВАННЯ**  
змінюємо / стандарти

Рисунок 4.12. Повідомлення про помилку, що не заповнені всі поля.

Рисунок 4.13. Вкладка для внесення показників цитокінів.

У момент введення в систему запит на розрахунок моделей прогнозування часу тривалості життя пацієнтки та часу до виникнення рецидиву додатково визначається рекомендована схема лікування для кожної хворої відповідно до алгоритму, заданого в системі. Алгоритм - це задана послідовність дій, створена для пошуку необхідних значень перебігу раку молочної залози після проведеного лікування.

На запит про розрахунок прогностичних моделей система може дати такі відповіді, які з'являться на екрані дисплея: конфіденційний номер пацієнтки; схема оптимального лікування, така, щоб максимізувати орієнтовний час тривалості життя та час до виникнення рецидиву захворювання; чи буде наявна метастатична прогресія у інші органи хворої.

В інформаційних системах підтримки прийняття рішень звітом вважається таке візуальне представлення даних, яке демонструється на екрані монітору та надається можливість друкування або збереження у файл. Використання звітів дозволяє витягнути з БД необхідну інформацію

і представити користувачу таким чином, щоб йому було зручно опрацювати та аналізувати отримані результати (рис. 4.14).

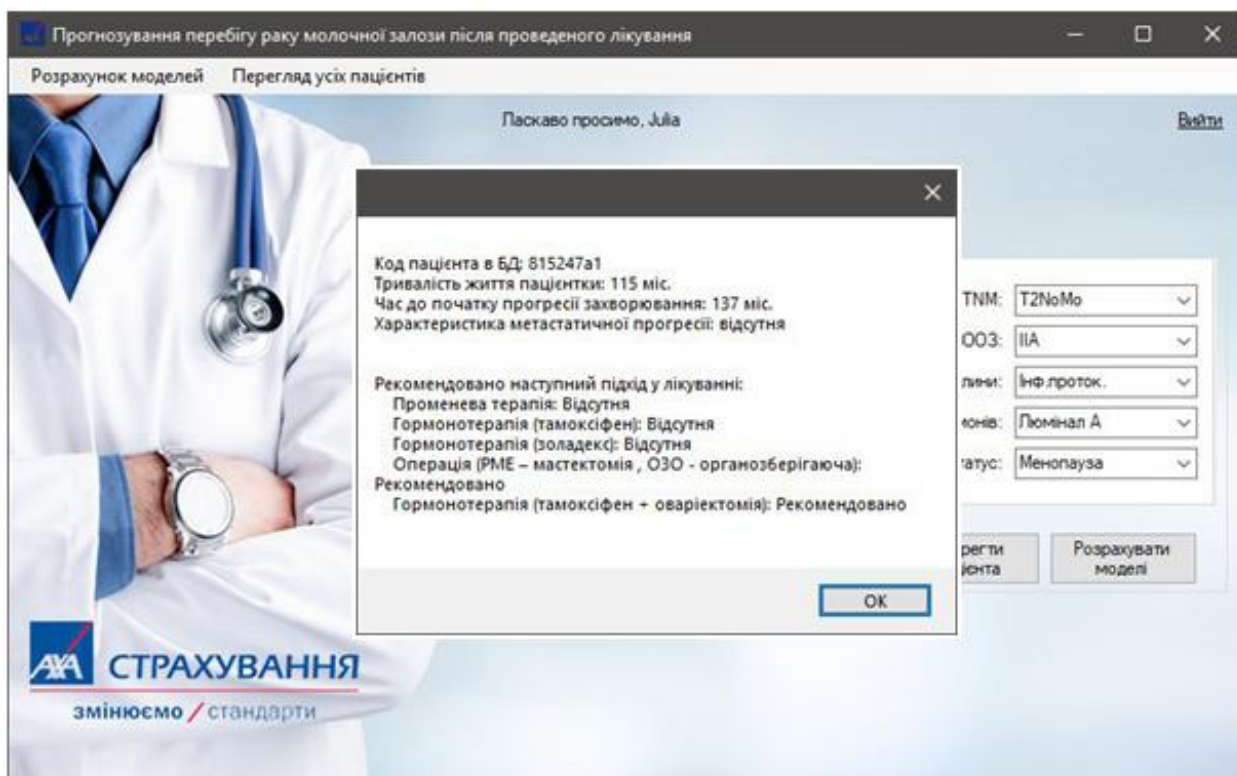


Рисунок 4.14. Заключення про перебіг РМЗ після рекомендованої обраної схеми лікування.

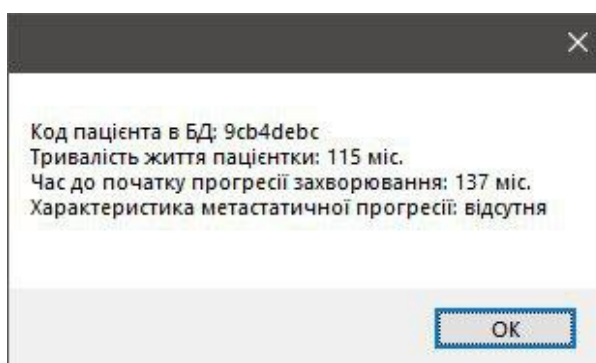


Рисунок 4.15. Присвоєння пацієнтці унікального коду з цифр та літер.

Оскільки, користувачі дають згоду на обробку персональних даних ці дані мають бути захищені. В останній час гостро постала проблема зберігання і обробки персональних даних. В лікувально-профілактичних та аптечних установах експлуатується велика кількість програмних



комплексів в основі яких лежить персоніфікований облік медичних послуг, поставлених діагнозів, відпущених лікарських засобів і т.д.

Кардинальним вирішенням питання про деперсоналізації даних в системах і органах управління охороною здоров'я може бути введення унікального ідентифікатора людини.

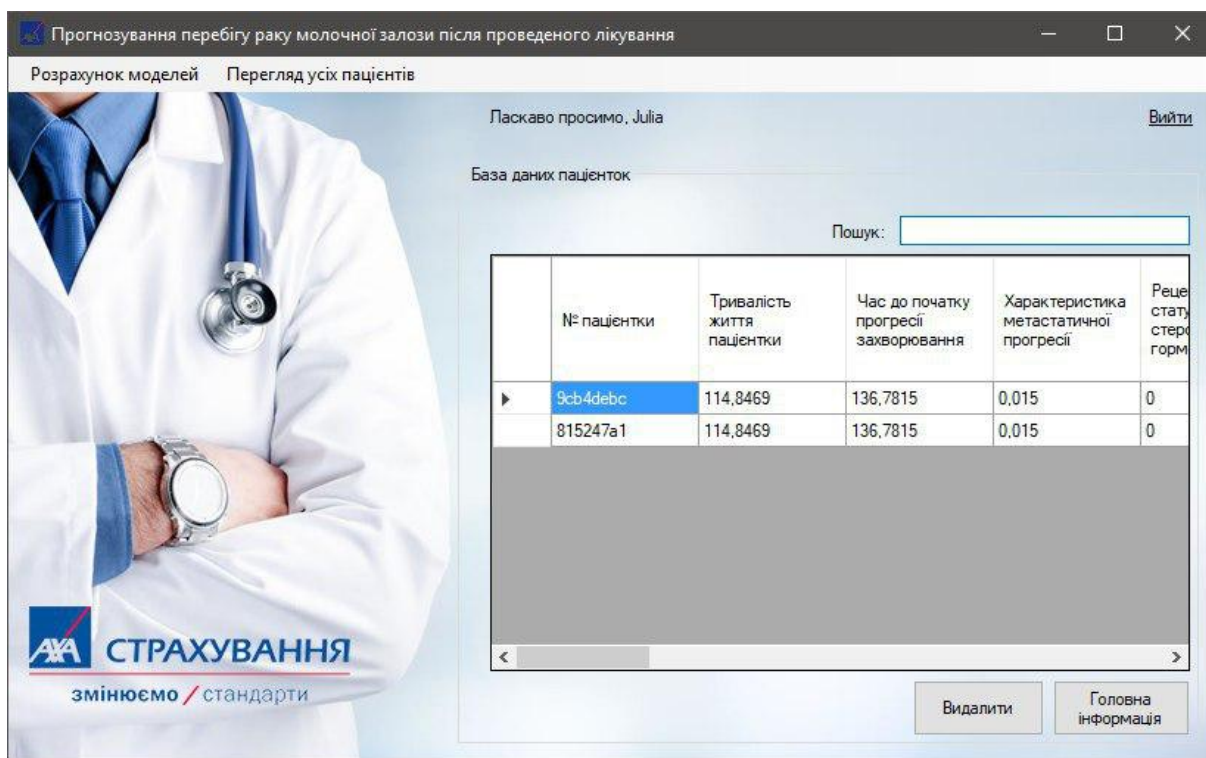


Рисунок 4.16. Перегляд бази даних усіх пацієнток.

Існує ряд завдань, пов'язаних із персональними даними, які вирішуються силами лікувально-профілактичного закладу у власних інтересах: відстеження процесу лікування пацієнта, ефективності його лікування, ведення історії хвороби і т.д. Саме вони називаються персональними і саме для захисту такої інформації розроблене присвоєння пацієнту ідентифікатора, який дозволяє забезпечувати унікальність пацієнта. Даний ідентифікатор необхідно заносити в історію хвороби пацієнта, які зберігаються в єдиній базі даних (рис. 4.15).

У вкладці «Перегляд усіх пацієнтів» дослідник має доступ до єдиної бази хворих на рак молочної залози (рис. 4.16), а формат збереження даних

наведений у табл. 4.2. При роботі з таблицями можна в будь-який момент вибрати з бази даних необхідну інформацію за допомогою запитів.

Таблиця 4.2

### Формат збереження даних до БД

Змінна	Визначення
ID	№ пацієнтки
Y1	тривалість життя пацієнтки
Y2	час до початку прогресії захворювання
Y3	характеристика метастатичної прогресії
x1	рецепторний статус стероїдних гормонів
x2	ФНП в ПК(-) (фактор некрозу пухлин в периферичній крові)
x3	менструальний статус
x4	ГМ КСФ в ПК (фактор гранулоцитів і макрофагів в периферичній крові)
x5	статус HER 2\neu
x6	ФНП в КМ (-) (фактор некрозу пухлин в кістковому мозку)
x7	ДПК в КМ (дисеміновані пухлинні клітини в кістковому мозку)
x8	рівень СА (онкомаркер - Cancer Antigen)
x9	променева терапія
x10	гістологічна структура пухлини
x11	ГМ КСФ КМ (фактор гранулоцитів і макрофагів в КМ)
x12	стадія захворювання TNM
x13	гормонотерапія (тамоксифен)
x14	гормонотерапія (золадекс)
x15	операція (РМЕ – мастектомія , ОЗО - органозберігаюча)
x16	гормонотерапія (тамоксифен + оваріектомія)
x17	Стадія ВООЗ

Запит - це засіб вибору необхідної інформації з бази даних. Запит будується на основі однієї або кількох взаємозалежних таблиць, дозволяючи комбінувати міститься в них інформацію. Запит дозволяє вибрати необхідні дані з однієї або декількох взаємопов'язаних таблиць, обчислити й зберегти результат як віртуальну таблицю. Отримана таблиця може використовуватися в якості джерела даних в наступних запитах, формах, звітах, сторінках доступу до даних. За допомогою запиту представлена можливість додавати/видаляти записи з таблиці або при необхідності оновити.

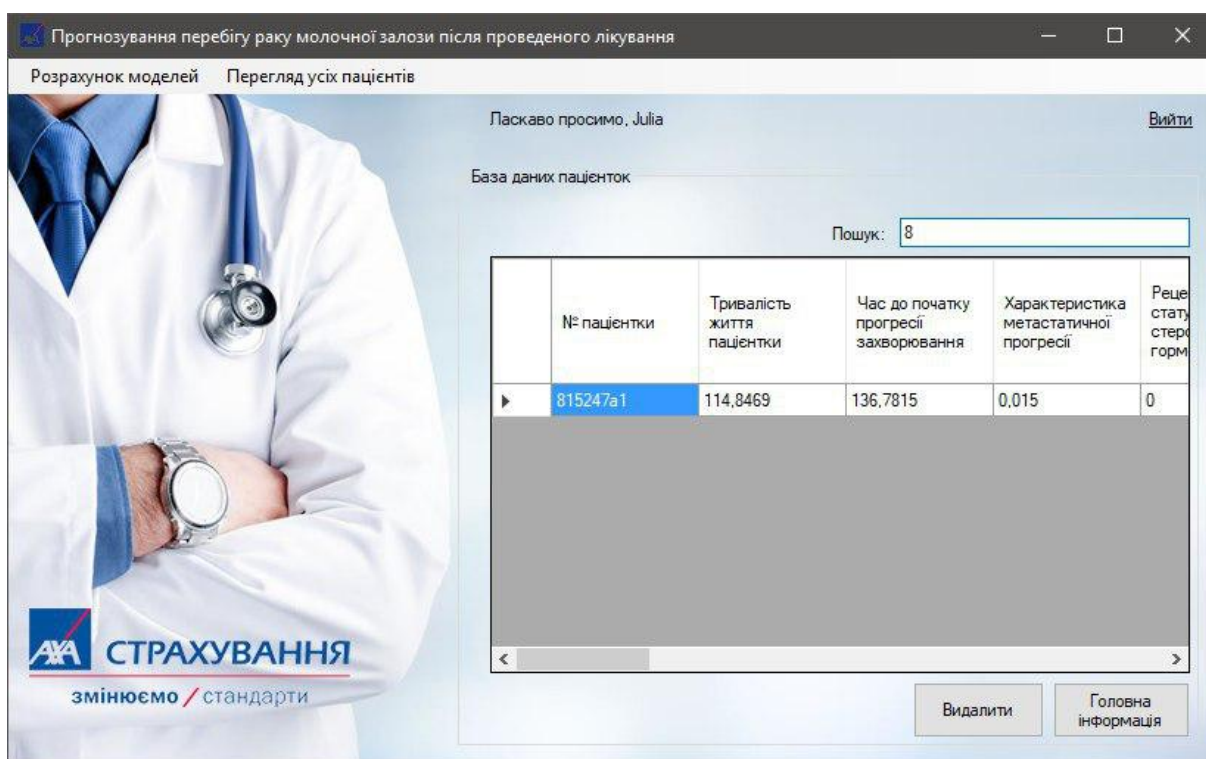


Рисунок 4.17. Пошук необхідної пацієнтки за унікальним номером (комбінація цифр та літер).

Перший запит виводить кількість усіх пацієнток. Другий запит виводить тих пацієнток, унікальний код яких починається на «8» (рис. 4.17). Третій запит дозволяє видалити потрібний запис (рис. 4.18).

Після видалення запису, який розпочинався на «8», у базі даних залишився лише один унікальний номер пацієнтки.

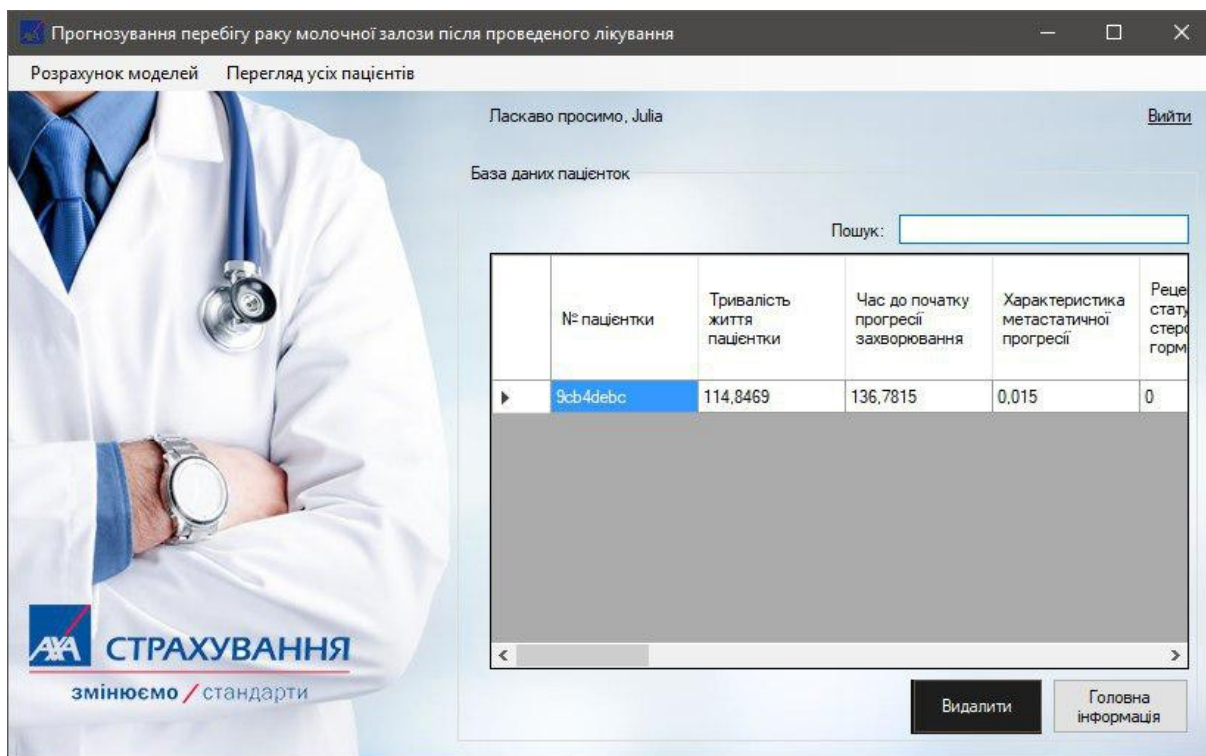


Рисунок 4.18. Видалення потрібного запису з бази даних.

#### Висновки до розділу 4

Сьогодні існує величезна кількість медичних інформаційних систем, тільки їх перелік сягає десятків. За останні кілька років спостерігається стрімке зростання кількості автоматизованих систем на ринку — від комп'ютерів до пристроїв, які завжди можуть бути під рукою. Таким чином, медичні співробітники намагаються ставати мобільними.

Для програмної реалізації системи було обрано середовище Microsoft Visual Studio 2012 та мову C#. При використанні даної програми споживач вводитиме вхідні дані за допомогою клавіатури. Відповідно програма має розрахувати оптимальний підхід лікування для попередження рецидиву та спрогнозувати метастатичну прогресію. Після розрахунку отримані результати буде збережено до єдиної бази даних.

На даному етапі інформаційна система підтримки прийняття рішень повністю готова до експлуатації лікарем-експертом. Вона включає в себе весь необхідний пакет функцій для розрахунку та збереження отриманих

результатів. Проаналізовано, що дану ІС можна використати як модуль для системи програм, які розробляються в середовищі С#, наприклад, при створенні повного комплексу для дослідження пацієнтів тощо.

Можливими напрямками подальшого вдосконалення програмного продукту можна вважати збільшення кількості аналізованих даних, для більш широкого та точного прогнозування перебігу раку молочної залози. Також, з накопиченням розрахованих результатів в базі даних з'явиться можливість застосовувати різноманітні методи статистичної обробки, знаходити певні закономірності та проводити подальші прогнозування.

## **РОЗДІЛ 5**

### **РОЗРОБКА СТАРТАП ПРОЕКТУ ІНФОРМАЦІЙНОЇ СИСТЕМИ ДЛЯ ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ РМЗ ПІСЛЯ ПРОВЕДЕНОГО ЛІКУВАННЯ**

#### **5.1. Основна ідея стартап проекту**

##### **ПІБ (команда)**

Студентка кафедри БМК ФБМІ групи БС-61м Скорик Ю.Є.

Аналітик, дослідник ресурсів, дизайнер, проєктувальник, розробник, тестувальник.

##### **Назва проекту:**

«Метод прогнозування перебігу раку молочної залози після проведеного лікування»

##### **Короткий опис проекту:**

##### **ПРИЗНАЧЕННЯ ПРОЕКТУ**

Рак молочної залози має схильність до рецидивів, і іноді вони, на жаль, відбуваються, незважаючи на всі зусилля щодо забезпечення лікування. Після первинного лікування рецидив може статися і через кілька місяців, і навіть через кілька років.

При лікуванні злоякісної пухлини лікарі намагаються використовувати заходи, які дозволять одночасно і виключити ймовірність рецидиву, і максимально послабити негативні побічні ефекти. Також є методи, які оцінюють ризик або ймовірність рецидиву захворювання. На основі подібного методу створено систему, яка міститиме вдосконалені функціональні можливості щодо аналізу та прогнозування перебігу раку молочної залози після проведеного лікування.

##### **СУТЬ ПРОЕКТУ**

Визначення методу прогнозування перебігу раку молочної залози після проведеного лікування. Оцінка факторів ризику рецидивування та метастазування захворювання.

### МОЖЛИВОСТІ:

- збирання, реєстрація, структуризація і створення інформаційного простору;
- забезпечення обміну інформацією;
- зберігання і пошук інформації;
- статистичний аналіз даних;
- підтримка прийняття рішень.

### **Бізнес-модель**

Медична інформаційна система підтримки прийняття рішень, в основі якої лежить метод прогнозування перебігу раку молочної залози після проведеного лікування призначена для дослідження та прогнозування ризику рецидивування захворювання. Система є покращенням існуючих медичних інформаційних систем, що дає можливість електронного збирання, реєстрації, зберігання, пошуку та обробки інформації.

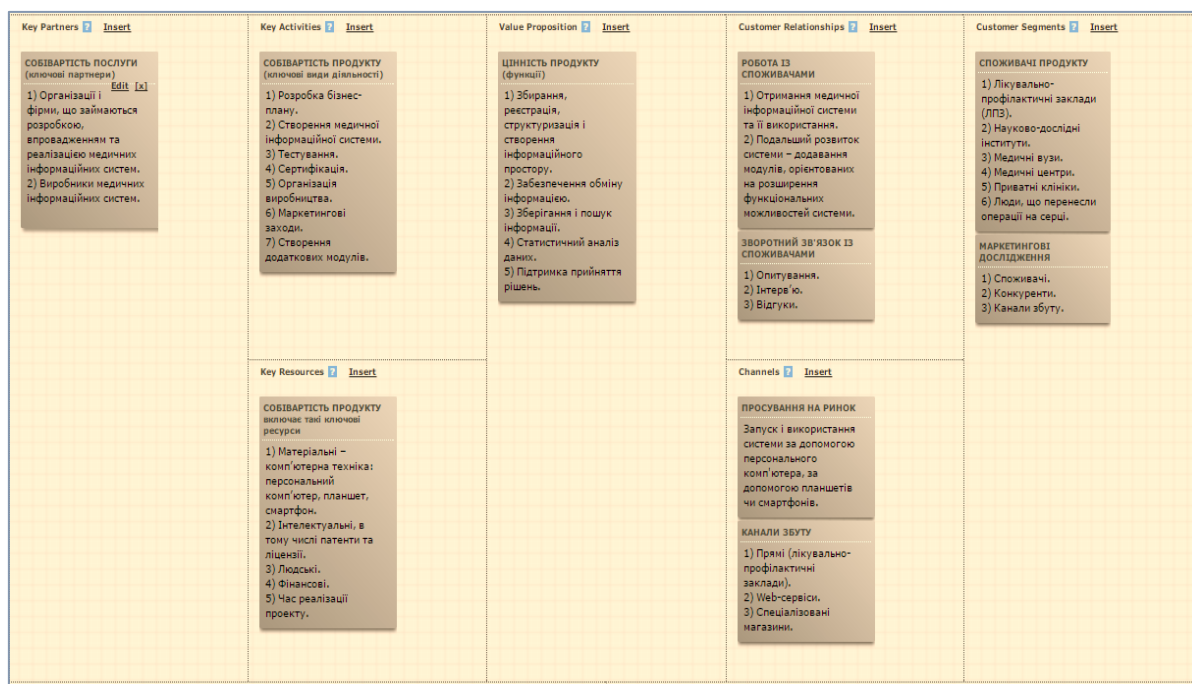


Рисунок 5.1. Бізнес-модель інформаційної системи прогнозування.

### **Споживчі властивості товару**

Система встановлюється на персональний комп'ютер (планшет, смартфон). Інформація системи виводиться на екран монітору (екран планшету, смартфону) та управляється за допомогою миші (у випадку планшетів чи смартфонів користувач користується сенсорним екраном).

Інтерфейс простий та зрозумілий для користувача. Було застосовано ряд найбільш простих функціональних елементів для полегшення візуального сприйняття системи. Вибір кольорів було обрано таким способом, щоб вони не втомлювали очі під час тривалої роботи з медичною експертною системою.

### **Дослідження ринку**

Сьогодні існує величезна кількість медичних інформаційних систем, тільки їх перелік сягає десятків. Тільки за останні кілька років, спостерігається стрімке зростання кількості автоматизованих систем на ринку — від комп'ютерів до пристроїв, які завжди можуть бути під рукою. Медичні співробітники намагаються ставати мобільними. Згідно зі звітом Research2Guidance, 80% лікарів використовують смартфони і медичні програми. Медичні фахівці використовують автоматизовані системи для надання професійних медичних та реабілітаційних послуг.

Якщо розглянути ринок інформаційних технологій в Україні, то можна зробити висновок, що він доволі насичений. Існує велика кількість компаній з виробництва інформаційних систем, але більшість цих постачальників — дуже малі компанії. Окрім цього, незважаючи на наявність кваліфікованих програмних рішень, в Україні практично відсутній досвід повного переходу на електронний принцип зберігання і оброблення інформації в лікувальному закладі. У теперішніх умовах є можливим використання локальних проектів з інформатизації медицини, а для більш глобального застосування необхідним є дотримання єдиних вимог, які ґрунтуються на застосуванні світових стандартів збору,



збереження, обробки та обміну електронного варіанту медичної інформації.

### Дослідження конкурентного оточення

Головними конкурентами запропонованої системи можуть бути іноземні виробники систем.

Таблиця 5.1

### Конкурентне оточення

Система	Ціна, грн.	Опис
MammaPrint (США)	2500	Тест MammaPrint, розроблений компанією Agendia, являє собою геномне дослідження, за допомогою якого можливо проаналізувати активність певних генів на ранніх стадіях раку грудей. Дане дослідження може використовуватися для полегшення вибору оптимальної стратегії лікування, заснованою на ризику рецидиву раку протягом 10 років після постановки діагнозу.
OncotypeDX	2700	Oncotype DX Breast - діагностичний тест, який виконується вже після хірургічного видалення пухлини молочної залози. Новий тест дозволить отримати більш точні результати в прогнозі ризику рецидиву і метастазування, позбавляючи багатьох жінок від додаткових методів лікування, на користь більш сприятливих щодо побічних ефектів терапевтичних програм. Дане тестування дозволяє спрогнозувати ризик рецидиву у пацієток з раком молочної залози з рецепторами естрогену і без метастазів в лімфатичні вузли, які отримують тамоксифен. Використання тесту OncotypeDX дає можливість визначити хворих з прогнозованою високою ефективністю лікування тамоксифеном і гормональними препаратами, яким не потрібно призначати хіміотерапію.

## 5.2. Елементи фінансового плану

Таблиця 5.2

### Виробничий процес

№	Процес	Виконавець
1	Аналіз поставленої задачі	Аналітик
2	Складання алгоритму задачі	Старший програміст
3	Написання програмного коду	Програміст
4	Тестування ПЗ	Тестувальник
5	Документування програми	Програміст

Таблиця 5.3

### Одноразові витрати (на перший місяць)

Найменування	Стандарт або марка	Кількість	Ціна одиниці, грн	Сума, грн
Електронно-обчислювальні машини	Ноутбук Asus X756UQ (X756UQ-T4133D) White	1	20000	20000
Планшет	Samsung Galaxy Tab A 10.1" Black (SM-T580NZKASEK)	2	8000	13200
Смартфон	Samsung Galaxy A7	2	8200	7262
<b>Всього</b>				<b>40462</b>

Таблиця 5.4

### Заробітна плата

Посада	Сума, грн.
Керівник проекту	20000
Аналітик	9500
Старший програміст	19 000
Програміст	
Тестувальник	9000
<b>Всього</b>	<b>57500</b>

Нарахування на ЗП в кожному місяці:

$$57500 \text{ грн.} \cdot 3,6\% + 57500 \text{ грн.} \cdot 20\% = 13570,00 \text{ грн.}$$

Планується продати 2000 копій створеної системи за 3 місяці.  
Собівартість однієї системи: 283 495 грн. / 2000 од. = 141,75 грн.

### Собівартість

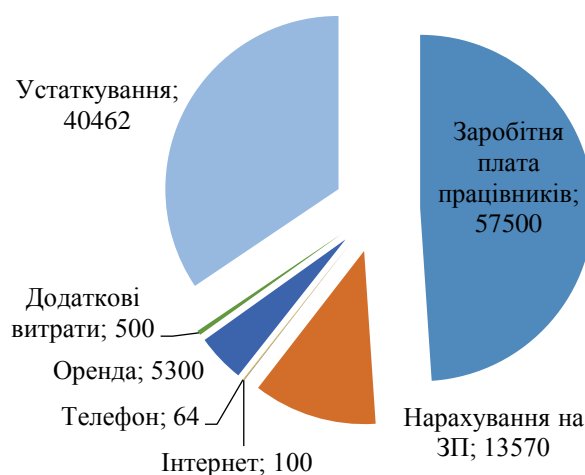


Рисунок 5.2. Собівартість інформаційної системи прогнозування.

За 3 місяці планується продати 2000 одиниць продукції. Ціна для продажу буде становити 241 грн.

Таблиця 5.5

### План збуту продукції

Місяць	Запланований збут
1	300
2	700
3	1000

Таблиця 5.6

### Планування прибутку

Прибуток	Місяць 1, грн.	Місяць 2, грн.	Місяць 3, грн.	Сума, грн.
Операційний прибуток	-49 181,8	87 668,6	159 959,8	198 446,6
Податок	422,7	41 981,0	76 598,4	119 002,0
Чистий прибуток	-49 604,4	45 687,6	83 361,5	79 444,6

Щоб розрахувати точку беззбитковості всі витрати ділимо на встановлену ціну одиниці продукції:

$$283\,495 \text{ грн.} / 241 \text{ грн.} = 1\,176 \text{ одиниць}$$

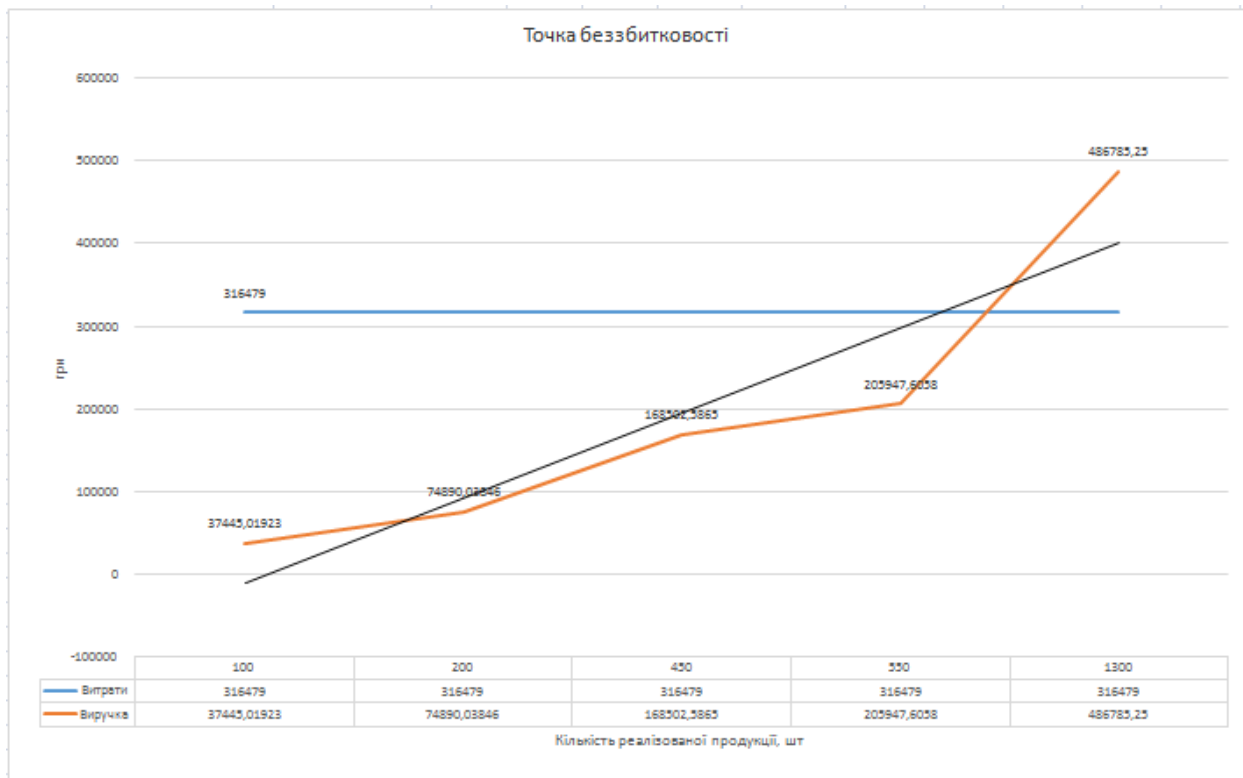


Рисунок 5.3. Графік точки беззбитковості.

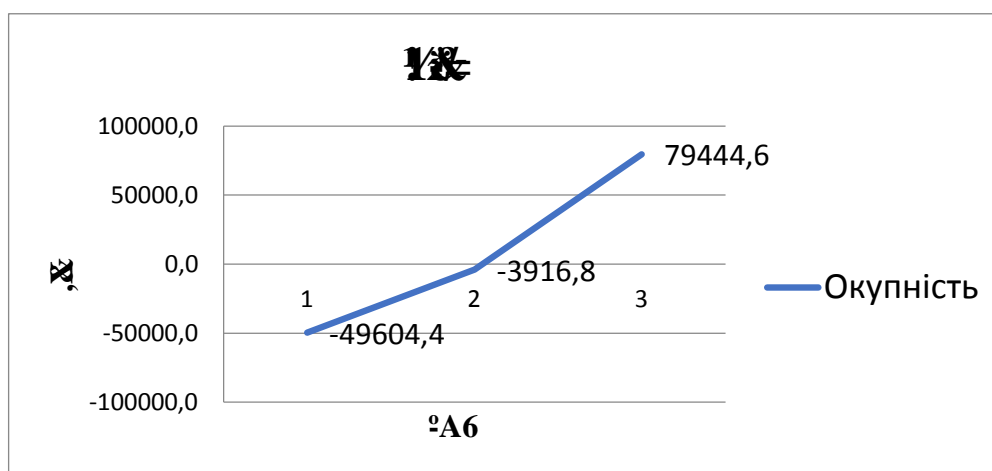


Рисунок 5.4. Графік окупності.

Період, необхідний для покриття витрат або для повернення коштів (окупність) дорівнює 2,3 місяці.

## ВИСНОВКИ

В роботі представлено наукове обґрунтування і шляхи вирішення актуальної задачі клінічної онкології – спостереження за хворими на РМЗ з високим ризиком рецидиву після наданого лікування.

Рак молочної залози зустрічається, у порівнянні з пухлинами інших локалізацій, досить часто. У світі щорічно реєструється близько одного мільйона нових випадків захворювання на рак молочної залози. В країнах СНД ця патологія посідає перше місце у структурі смертності від онкологічних захворювань у жінок працездатного віку.

На жаль, впровадження сучасних методів діагностики та синтез нових препаратів суттєво не вплинули на кількість пацієнток з уперше виявленими за давніми формами на цю патологію. На сьогодні смертність від злоякісних пухлин молочної залози в світі складає 17,9 на 100 тисяч жіночого населення, а в Україні - 27,0 на 100 тисяч жіночого населення.

Перед онкологом постають задачі не тільки первинної й уточнюючої діагностики та лікування раку молочної залози, але й оцінки ефективності різних методів лікування цієї патології, своєчасного виявлення рецидивів після проведеного лікування. Відомості про те, наскільки високий ризик рецидиву раку грудей на ранній стадії, дозволяють лікарям прийняти рішення про необхідність призначення хіміотерапії або іншого додаткового лікування для зниження ймовірності рецидиву після хірургічного втручання.

Підвищити ефективність терапії РМЗ можна використовуючи диференційований і персоніфікований підхід, заснований на новій молекулярно-генетичній класифікації РМЗ (профілювання генів) або на її аналогу - експресійній класифікації РМЗ, в основу якої покладено принцип імуногістохімічної різноманітності пухлинної тканини.

Персоніфікація протипухлинного лікування припускає проведення терапії, заснованої на вивченні індивідуальних особливостей тканин не тільки первинної пухлини, але і її метастазів.

Проведено статистичний аналіз клінічних даних пацієнтів, яким було надано певне лікування та обрано метод групового урахування аргументів для побудови математичних моделей, як такий, що показує найбільшу точність при моделюванні за рахунок автоматичного відбору значимих прогностичних факторів.

Обрана класифікаційна модель прогнозування характеристики метастатичної прогресії, отримана за допомогою методу групового урахування аргументів, продемонструвала високі показники точності при її перевірці на незалежній екзаменаційній вибірці (95,0% правильно класифікованих значень). Отримані коефіцієнти детермінації для обох регресійних моделей вище 90%, то зроблено висновок про їх адекватність, працездатність і забезпечення найменшого відхилення модельованих даних від відомих статистичних значень, а, отже, моделі, побудовані методом МГУА, рекомендуються для прогнозування.

Якщо розглянути ринок інформаційних технологій в Україні, то можна зробити висновок, що він доволі насичений. Держава має величезний науковий та кадровий потенціал у галузі комп'ютерних технологій. Проте, незважаючи на наявність кваліфікованих програмних рішень, в Україні практично відсутній досвід повного переходу на електронний принцип зберігання і оброблення інформації в лікувальному закладі.

Спроековано та розроблено інформаційну систему для підтримки прийняття рішень лікарем-експертом, основним функціоналом якої є прогнозування перебігу раку молочної залози після проведеного лікування хворої. Система призначена для: оцінки ризику або імовірності рецидиву захворювання; аналізу та прогнозування перебігу раку молочної залози

після проведеного лікування; електронного збирання, реєстрації, зберігання, пошуку та обробки інформації.

ПП має власний інтерфейс і може використовуватись в установах науково-дослідних інститутів та приватними особами для полегшення роботи лікарів та їх мобільності та вдосконалення функціональних можливостей щодо аналізу та прогнозування.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Siegel R., Naishadham D., Jemal A. Cancer statistics.//CA: a cancer journal for clinicians / R.Siegel №63(11) – 2013. –1.
2. Parkin D.M, Bray F., Ferlay J., Pisani P. Global cancer statistics. CA: a cancer journal for clinicians. 2005;55:74-108.
3. Quinn M., Wood H., Cooper N., authors. Cancer Atlas of the United Kingdom and Ireland 1991–2000. – 2005. – London: ONS. – 68 p.
4. Чайка В.К. Ретроспективная оценка факторов риска возникновения заболеваний молочных желез / В.К. Чайка, С.А. Ласачко, А.А. Трегубенко // Медико-социальные проблемы семьи. – 2009. – Т. 14, № 4. – С. 4-7.
5. Бондаренко І.М, Завізіон В.Ф, Асєєв О.І. Рак молочної залози. Посібник для студентів 5–6-х курсів медичних факультетів вищих медичних навчальних закладів та лікарів-інтернів. Дніпропетровськ, 2011: 58.
6. Рак в Україні, 2012-2013, Бюлетень Національного канцер-реєстру, 2014, №15. Режим доступу: [http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL\\_15/index.html](http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_15/index.html)
7. Приходченко В.В, Приходченко О.В. Фактори розвитку раку грудної залози у жінок. Укр мед альманах 2008; 11 (1): 180–5.
8. Епідеміологія і статистика захворюваності на рак молочної залози і смертності від раку молочної залози в Україні [Електронний ресурс]/П'ятчаніна Т.В.- Режим доступу: <http://breast-cancer.org.ua/general-information/epidemiology-statistics/item/159-epidemiology-morbidity-statistics-ukraine.html#%D1%84%D0%B0%D0%BA%D1%82-1>
9. Чиссов В.И. Злокачественные новообразования в 2007 году (Заболеваемость и смертность) / под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петрова. – М, 2009. – 241 с.
10. Молодикова Н.Р. Прогностические факторы развития местного рецидива после органосохраняющего лечения ранних стадий рака



молочной железы. Состояние проблемы / Н.Р. Молодикова, М.И. Нечушкин, В.А. Уйманов и др. // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2009. – № 1–2. – С. 16–20.

11. Трапезников Н.Н., Летагин В.П., Алиев Д.А. Лечение опухолей молочных желез. М.: Медицина, 1989; с. 110–13

12. Летагин В.П. Опухоли молочной железы. М., 2000; с. 113–25.

13. Давыдов М.И., Летагин В.П. Семинар по клинической маммологии. М.: АБВ-пресс, 2006; с. 51–3.

14. Давыдов М.И., Летагин В.П. Клиническая маммология (практическое руководство). М.: АБВ-пресс, 2010; с. 73–6.

15. Вишнякова В.В. Эффективность экономных операций при раке молочной железы. Вопр онкол 1990;36(5):540–5.

16. Семиглазов В.Ф. Сберегательные и органосохраняющие операции при раке молочной железы. Вопр онкол 1989;10(1):113–4.

17. Семиглазов В.Ф. Органосохраняющее лечение рака молочной железы. Вопр онкол 1996;42(3):26–9.

18. Что вам необходимо знать о раке молочной железы. Перевод материалов АИНА, Американский международный союз здравоохранения, 1998. Режим доступа: <http://www.aiha.com>.

19. В.Романчук, В.Живецкий, I.Пришляк. Рак груди - не вилок, 2011. Режим доступа: <http://gk-press.if.ua/x4918/>

20. Henderson C. Endocrine therapy of metastatic breast cancer // Breast Diseases / Ed. Harris et al. – 2nd edit. – New York: Lippincott Company, 1991. – p. 559–603.

21. Endocrine treatment of breast cancer in women / R. Santen, A. Manni, H. Harvey, C. Redmond // Endocrine Rev; 1990. – № 11. – p. 221–262.

22. Синяков А.Г. Современные подходы к лечению резектабельных больных раком молочной железы // Современные проблемы науки и образования. – 2011. – № 6

23. Perou C.M, Sorlie T, Eisen M.B. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000;406:747-52.
24. Letyagin V.P, Visotska V.P, Legkov A.A, Pogodina E.M, authors. [Treatment of malignant and non-malignant diseases of breast]. Moscow: Rondo;1997. – 287 p.
25. Fritz A.G, editor. 3rd. Geneva: World Health Organization. International Classification of Diseases for Oncology: ICD-O; 2010. – 48 p.
26. Ehemann C.R, Shaw K.M, Ryerson A.B, Miller J.W. The changing incidence of in situ and invasive ductal and lobular breast carcinomas: United States, 1999–2004. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2005;18 (6): 1763–9.
27. Lakhani S., Ellis I., Schnitt S., authors. WHO Classification of Tumours of the Breast 4th. Lyon: IARC Press; 2012. – 52 p.
28. Galea M.H, Blamey R.W, Elston C.E. The Nottingham Prognostic index in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*; 1992.– 207 p.
29. Sorlie T., Perou C.M, Tibshirani R., Aas T., authors. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA*; 2001.98 p.
30. Parker J.S, Mullins M., Cheang M.C. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J Clin Oncol.* 2009; 27:1160-7.
31. Makretsov N.A, Huntsman D.G, Nielsen T.O. Hierarchical clustering analysis of tissue microarray immunostaining data identifies prognostically significant groups of breast carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2004;10:6143-51.
32. Sotiriou C., Neo S.Y, McShane L.M, Korn E.L, Long P.M, Jazaeri A., Martiat P., Fox S.B, Harris A.L, Liu E.T. Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003; 100:10393-8.
33. Alymani N.A, Smith M.D, Williams D.J, Petty R.D. Predictive biomarkers for personalised anticancer drug use: Discovery to clinical implementation. *Eur J Cancer.* 2010;46:869-79.

34. Baselga J., Swain S.M. Novel anticancer targets: revisiting ERBB2 and discovering ERBB3. *Nat Rev Cancer*. 2009;9 (7):463-75.
35. Андрейчиков А.В. Андрейчикова О.Н. Интеллектуальные информационные системы / А.В. Андрейчиков. – М.: Финансы и статистика, 2006. – 424 с.
36. Гаврилова Т.А., Хорошевский, В.Ф. Базы знаний интеллектуальных систем / Т.А. Гаврилова . – СПб.: Изд-во «Питер», 2001. – 38 с.
37. Смагин, А.А. Интеллектуальные информационные системы / Учебное пособие / А.А. Смагин, С.В. Липатова, А.С. Мельниченко. – Ульяновск: УлГУ, 2010. – 136 с.
38. Ручкин В.Н. Универсальный искусственный интеллект и экспертные системы / В.Н. Ручкин, В.А. Фулин. – СПб.: БХВ-Петербург, 2009. – 50 с.
39. Алюшин М.В. Информационные технологии принятия решений в условиях конфликта / М.В. Алюшин, Л.В. Колобашкина – М.: НИЯУ МИФИ, 2010. – 160 с.
40. Бурцев М. В. Архитектура системы поддержки принятия решений в медицине, основанной на комбинированном решающем правиле / М. В. Бурцев, А. И. Поворознюк . – Харків: НТУ "ХПІ". – 2012. – № 38. – 26-31 с.
41. Классификация методов поддержки принятия решений. – [Электронный ресурс] – Режим доступа: [http://www.ipiran.ru/niap/pages/st\\_19.pdf](http://www.ipiran.ru/niap/pages/st_19.pdf)
42. Терелянский П. В. Системы поддержки принятия решений / П. В. Терелянский. – Волгоград: ВолгГТУ, 2009. – 127 с.
43. Терновой С.К. Лучевая маммология / С.К. Терновой, А.Б. Абдураимов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 128 с.

44. Алексеев Ю. Процеси життєвого циклу програмного забезпечення програмно-технічних комплексів критичного призначення./ Ю.Алексеев, Б.Конорев, В.Харченко. – Х.: ДКА України, 2012. – 116 с.

45. Галяміна І.Г. Управління процесами: Підручник для вузів. Стандарт третього покоління./ І.Г. Галяміна. – ІД «Пітер». – 203 с.

46. Дегтярьов В.О. Практикум з об'єктно-орієнтованих методологій створення комп'ютерних систем / В.О. Дегтярьов. – Миколаїв: В-во ЧДУ ім. Петра Могили, 2009. – 68 с.

47. Ивахненко А. Г. Индуктивный метод самоорганизации моделей сложных систем / А. Г. Ивахненко. – Киев: Наук. думка, 1982. – 296 с.

48. Алексеев Ю. Процеси життєвого циклу програмного забезпечення програмно-технічних комплексів критичного призначення [Електронний ресурс] / Ю. Алексеев. – Режим доступу:

[http://www.space.com.ua/gateway/pravo\\_new.nsf/c938b4985dd2c5d4c3256a8f00361f7d/399e804c50b11de5c2257a9f00517034/\\$FILE/%D0%A1%D0%9E%D0%A3-%D0%9D%200061.doc](http://www.space.com.ua/gateway/pravo_new.nsf/c938b4985dd2c5d4c3256a8f00361f7d/399e804c50b11de5c2257a9f00517034/$FILE/%D0%A1%D0%9E%D0%A3-%D0%9D%200061.doc)